

## 特許協力条約に基づいて公開



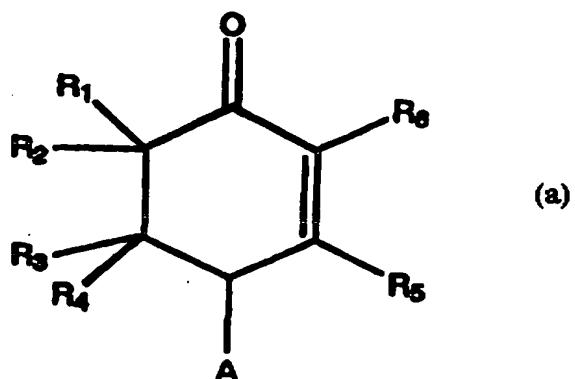
(51) 国際特許分類6 <b>A61K 31/12, A01N 31/06, C08F 2/38, C08K 5/08, C09K 3/00, 15/08, C11D 3/20</b>		A1	(11) 国籍 WO 9607403A1
			(43) 国際公開日 1996年3月14日(14.03.96)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01783</p> <p>(22) 国際出願日 1995年9月7日(07.09.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/252660 1994年9月9日(09.09.94) JP</p> <p>(71) 出願人: および 小山省三(KOYAMA, Shozo)[JP/JP] 〒390-02 長野県松本市大字里山辺48-2 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 山口芳裕(YAMAGUCHI, Yoshihiro)[JP/JP] 〒390 長野県松本市蟻ヶ崎3丁目7番4号 マンジュウ塚宿舎3号 Nagano, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 綱野 誠(AMINO, Makoto) 〒104 東京都千代田区六番町7番地 下条ビル3階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p>	

## (54) Title : DEPRESSANT OF FUNCTIONS DEVELOPED BY MOLECULE

## (54) 発明の名称 分子発現機能抑制剤

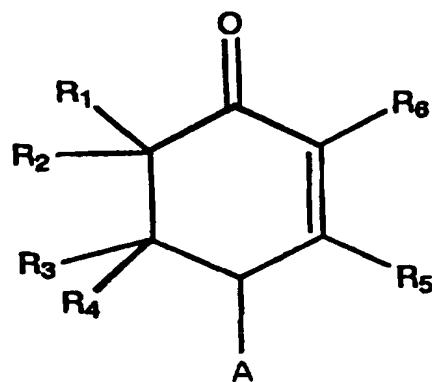
## (57) Abstract :

An agent for depressing and inhibiting the functions developed by the multidimensional structure (conformation) of a molecule through a nonenzymatic reaction. Examples thereof include a compound having a fundamental molecular structure represented by general formula (a), and other agents containing the compound, a derivative thereof or an acid-addition salt thereof as the active ingredient, such as antibacterial agent, antifungal agent, antiviral agent, germicide/disinfectant, anticancer drug, blood-clotting/fibrinolytic system depressant or inhibitor, antigen-antibody reaction depressant, organ-tissue preservative or antiseptic for food, etc., spermicide or contraceptive for external use, thrombolytic agent, sugar-chain conformation modifier, arteriosclerosis preventive, improver for (lipid, sugar or protein) metabolism, wound healing agent, epithelialization accelerator, depressant of function development of bioactive substances (such as enzyme, peptide and gene), depolymerizer, surface activity improver, phase transfer agent or phase transfer improver, micro-phase separate structure improver, plasticizer or plasticity improver, copolymerizing agent or copolymerization improver, polymerization regulator or polymerization regulator/improver, stabilizer or stabilization improver, noncrystallizer or noncrystallization improver, fluidity improver, flexibilizer or flexibilization improver, oxidation inhibitor or antioxidant, modifier or improver of the fluorescein wavelength or excitation wavelength of dye, paint, pigment or colorant, improver of properties or functions of low-molecular-weight substance, improver of properties or functions of high-molecular-weight substance, and improver of properties of high-molecular-weight composite material or functional high-molecular-weight composite material.



## (57) 要約

一般式 (1のa) で示される基本分子構造をもつ化合物、その誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制または阻害剤、抗原抗体反応抑制剤、臓器組織保存ならびに食料などの防腐剤、殺精子剤または外用避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位变化剤、動脈硬化防止剤、代謝 (脂質、糖、蛋白質) 改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤、生体活性物質 (酵素、ペプチド、遺伝子など) の機能発現の抑制剤あり、さらに脱重合剤、界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、色素、塗料、顔料または着色剤の蛍光波長や励起波長の変調剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤である、分子の多次元構造 (コンフォメーション) によって発現する機能を、非酵素応によって、抑制ならびに阻害することができる。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	エストニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア
BF	ブルキナ・ファソ	GG	グルジア	MD	モルドバ	SZ	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	スウェーデン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	TG	チャード
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IEST	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IT	イスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニス
CF	中央アフリカ共和国	IP	イタリー	MW	マラウイ	TR	トリニダード
CGH	コンゴー	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	イスス	KGP	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	米国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ウズベキスタン
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		ヴィエトナム
CO	チラコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

## 明 紹 書

## 分子発現機能抑制剤

## 技術分野

本発明は、生物体の構造と機能を基本的に構成する分子量10000以下の基質（脂質、炭水化物、アミノ酸など）や、その基質から生物学的に合成されるペプチドや蛋白質、酵素、核酸や遺伝子（DNA、tRNA、mRNA、rRNA）などの高分子において発現する機能に対して抑制または阻害作用を示し、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤（食品保存剤、果実や野菜の発芽抑制または成熟抑制剤、プラスチック等の成形加工に伴う抗菌剤、抗菌塗料、内装樹脂ワックス、家電製品、日用品、家庭用品の防菌抗菌防カビ剤、紙、パルプ等のスライム防止剤、エレクトロニクス分野でのクリーン化剤、金属加工油に対する防菌抗菌防カビ剤、廃棄物処理に対する防菌抗菌防カビ剤等を含む）、抗癌剤、殺精子剤または外用避妊剤、血液凝固線溶系抑制剤または阻止剤、生理活性物質（酵素、ペプチド、遺伝子等）の機能の抑制剤や機能修復剤さらに阻害剤、または抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝（脂質、糖）改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤（育毛効果を含む）に関する。また非生物学的な分子（リン脂質、グリセリル基、スルフヒドリル基、チオールエステル基、単糖類や二糖類と多糖類、シリコン、ビニール基、セルロースなど）の還元剤、遊離ラヂカル捕捉剤、脱スルフィド剤または酸化防止剤（抗酸化剤）に関する。さらに、本発明で記載する分子発現機能抑制剤の有機化学的ならびに分子軌道論的特性に基づいて非生物学的な低分子ならびに高分子物質に対する、脱重合剤、界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、繊維柔軟化剤または繊維柔軟化性改良剤、粘着剤または粘着性改良剤、接着剤または接着性改良剤、塗装剤または塗装性改良剤、成形性改良剤、共重合剤、重合調節剤、安定剤、酸化防止剤、充填改良剤、滑性改良剤、紫外線吸収剤または紫外線吸収性改良剤、耐衝撃改良剤、光安定性改良剤、離型改良剤、造核剤性改良剤、耐摩耗性改良剤、老化防止剤、物

性機能改良剤、機能または性能改良剤、流動特性改良剤、吸水耐水性改良剤、剛性硬性軟性改良剤、非晶剤または非晶性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤さらに高分子複合材料の物性または機能改良剤、機能性高分子複合材料の物性または機能改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変調剤または改良剤や光分解剤または光分解性改良剤に関する。

## 背景技術

従来、有機構造化学の基本原理すなわち結合角および結合距離、基の大きさおよび形、水素結合、共鳴、酸性と塩基性、光学活性、立体配置（コンフィギュレーション）はその反応機序においても大切なことは既知である（モリソン、ボイド著、有機化学、第6版、東京化学同人出版を参考<文献1>）。一方、生物構成要素たとえば生物体の構造と機能を基本的に構成する基質（脂質、炭水化物、アミノ酸など）や基質から生物学的に合成されるペプチドや蛋白質、酵素、核酸や遺伝子（DNA、tRNA, mRNA, rRNA）などの高分子、さらに生体構成要素の基本である細胞の細胞膜、細胞内小器官、細胞内外の基質の多次元構造（コンフォメーション）によってそれぞれの生物体が種特異的に備わっている生理学的機能の発現や物質の認識さらに物質の受容に、多次元構造が大切なこともよく知られている（Alberts, Bray, Lewis, Raff, Roberts and Watson 著、The Molecular Biology of the CELL, Garland Publishing Inc.、3版<文献2>）。脂質や蛋白質などを含有する非生物物質の流動性や疎水性を作り出すのにメチル基が貢献することも知られている<文献1>上に、生物体を構成する基本単位である細胞の細胞膜も膜の外側にリピド疎水成分から構成されており、細胞外からの細胞内への信号受容にも大切な役割を持っている。細胞同士を結合するのも、細胞内の小器官を取り囲んでいるのも、脂質とタンパク質分子からなる極端に薄いフィルム状の膜であり、膜に埋め込まれたタンパク質は細胞とその周囲、あるいは細胞小器官の内部と細胞質との間での仲介役として高い活性をもっている。さらに、細胞内基質は細胞内信号伝達系に関与するさまざまな酵素や細胞内呼吸に関係するさまざまな酵素なども、細胞の種類によって多種多様に存在することも既知である。その上に、細胞の形態維持や分裂、増殖に関係するチュブリ

ンなどの存在も知られている。また原形質膜タンパク質は、細胞間認識にも関与している。またヒドロキシル基およびスルフヒドリル基（-SH）、ジスルフィド結合はエステルを形成し架橋反応によって物質の多次元構造によって発現する生理機能を変化させ、アミノ窒素は塩基性ばかりでなく求核性も示す。ペプチドやタンパク質が変性すると、ペプチドやタンパク質のコイル状態が解けるために、それぞれのペプチドや蛋白に特有な多次元構造がくずれる。それとともに、そのペプチドやタンパク質に特有な生物活性が失われる。また、ペプチドや蛋白質に限らず、リン脂質や糖蛋白等の複合体（例えば、核酸等）でも同じである。さらにこれらの膜構造や細胞内に存在する酵素、細胞骨格、細胞内で合成される基質や細胞外に分泌される物質の持つそれぞれの生理機能の特異性を確保するために、それぞれの生物を構成する物質には2次元、3次元構造（ヘリックス構造）が大切であることもよく知られている。これらの多次元構造によって機能発現する物質も、生物種差、正常状態のみならず病的状態でも分子の荷電分布ならびに分子荷電密度の状態は異なっていることが知られている＜文献2＞。さらに細胞膜を持たない生物体であるウイルスも無生物体であるアミノ酸が多数結合してきたペプチド鎖や蛋白質等で構成されており、2次元、3次元の多次元構造を形成する。多次元構造のうちでヘリックス構造はヘリックス1回転当たり3.6個のアミノ酸残基があり、3.6-ヘリックスで側鎖が占めうる空間ができ、かつ可能な水素結合はすべて形成しうる。また $\alpha$ -ドメイン、 $\beta$ -ドメイン、 $\alpha/\beta$ -ドメイン、エキソン、イントロンの概念も多次元構造によってその機能が発現することも大切な既知の事実である。相同タンパク質では構造中のコア部分は保存されているが、ヘリックスループ領域は変化している。またどのようなコンフォメーションをとるかは、アミノ酸配列に依存するよりも、ヘリックスループ中に含まれるアミノ酸の数とループが結んでいる二次構造の種類、つまり $\alpha-\alpha$ 、 $\beta-\beta$ 、 $\alpha-\beta$ 、 $\beta-\alpha$ のどれをとるかによって決まることが多いことも知られている。このようなヘリックスループ等の生物物質の多次元構造は、細胞分裂に際してはチュブリンやスペクトリン等の細胞内エネルギー変化に伴う立体構造により細胞骨格の変化や分裂増殖等が起こることも知られており、細胞の癌化機序や抗癌機序さらに抗増殖機序や老化現象等で出現する神経細胞等の細胞自然死（例えばア

ポトーシス等)の機序等にも関心が向けられており、生体に利する薬剤の開発が待ち望まれている。従来の抗菌剤や抗癌剤等の作用は細胞死を来すにもかかわらず、死滅形態は変性、凝固などによる壊死を起こし、変異種や耐性種の出現を含めて解決されなければならない問題点であり、アポトーシスに関心が向けられている理由でもある。また、生物は自動的に動くことができ、鞭毛、線毛や精子には微細なモーターを備えている。この生体モーターも、ミオシン等のヘリックスループ等の生物物質が一般的に持っている多次元構造を、アデノシン三磷酸の加水分解等で発生するエネルギー変化に依存していることも知られている。これらの多次元構造は、最近の分子生物学的な知識からも各種遺伝子や抗体にもあてはまるそれぞれの物質の2次元、3次元構造の認識に基づく生理機能の発現機序に大切な点である<文献2>ことも既知の科学的事実である。しかし、生体を構成する物質が常に同じ位置に存在するのではなく、常に動的な状態（例えば膜タンパク質の場合は脂質分子に比べて約100倍も遅い）で存在していることも知られている。さらに、脂質の分子の動きが活発になればなるほど膜の流動性は大きくなるが、脂質の種類によってその動きやすさは異なり、生体では膜流動性の自動調節能力が内包されている一方、その調節能力障害からヒトでの疾病発生の原因としても知られており、その対応策は待ち望まれていることである。さらに、流動性モデルとして知られている生体膜の脂質二重膜の安定性は、疎水基間の疎水性相互作用が大きく働いており、また大部分のアミノ酸疎水性側鎖はタンパク質内部に埋もれて、水と接触していないためのタンパク質の高次構造は水素結合や疎水性相互作用、ファンデルワールス力によって維持されており、柔軟構造を形成することも良く知られている。すなわち、疎水性の大きな溶質ほど、タンパク質に結合しやすく、疎水性分子は、タンパク質表面の近くにある疎水性領域に潜り込むためにタンパク質のコンフォメーションが変化すると考えられる。このように、生命活動を動的でしかも多次元的に捉えることは、生命現象を理解する上で大切なことであり、生命活動の質を制御することの科学的興味はもちろんのこと、このような論理構成に基づいて生物なかんずくヒトの正常な生命活動を営む上での障害（疾患、疾病等）を予防または阻止する方法の提示は歴史的にも熱望されてきている。

また人類と病気との歴史をひもとくまでもなく、細菌やウイルスなどの病原性微生物との戦いは、現在においても精力的になされているにもかかわらず、今もって医学的に解決なされるべき重大な問題であるが、高度医療の発展にもかかわらず敗血症や汎発性血管内凝固症候群をともなう多臓器不全による人の死は深刻な問題となっている（小山、低血圧－臨床医のための病態生理－藤田出版企画＜文献3＞。黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、大腸菌、抗酸菌、真菌などの病原性微生物やウイルスなどは常に人間の生活空間に生存しており、種々の感染症の原因菌として広く知られている。この病原性微生物やウイルス感染の防止は、従来からなされてきている人間の生活空間の衛生管理はもとより、人間の生活空間や生活行動周辺にたいする消毒薬ならびに殺菌剤による感染症の予防や感染症の治療に多くの薬剤が開発応用され多くの成果が上げられてきた。しかしながら、近年のめざましい抗菌性物質の開発の一方で、薬剤の応用は耐性菌の出現を併発し、医療のみならず社会的行政的な問題を投げかけてきている。例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下＜M R S A＞と略す）を代表とするさまざまな薬剤耐性菌の出現である。黄色ブドウ球菌は多くのβ-ラクタム系薬剤に耐性を示すため、M R S A感染症の治療は困難であり、臨床において日和見感染、術後感染等の原因菌となり、感染患者が重篤化し敗血症や多臓器不全に陥りやすく、多くの病院できわめて深刻な問題となっている。火傷の2次感染の予防に苦慮する綠膿菌感染や囊胞性肺線維症との関係から、この綠膿菌対策は大きな問題である。また、*Helicobacter pylori* が消化性潰瘍の原因または憎悪因子として最近多くの関心が寄せられている。加えて、抗酸菌や真菌は現在国際的にも問題になっているヒト免疫不全症候群（A I D S）の致死的な合併感染症としても問題になっている。従って、M R S Aや抗酸菌に抗菌作用を示す薬剤や、敗血症を起こしやすい大腸菌感染症、難治性の真菌症、さらにウイルス感染症に有効な薬剤の開発はきわめて重要な国際的な課題である。

また、最近、病院内のみならず人間の生活空間（例えば、空調汚染による在郷軍人病等）や生活行動周辺での日和見感染が問題となり、日和見菌を含む細菌汚染の防止対策として殺菌消毒剤が再認識されている。老齢化社会の出現を間近かにひかえて、老人医療の対策などに早急な技術開発が待望されている。一般的に

黄色ブドウ球菌、抗酸菌、真菌、ウイルスは、鼻腔や咽頭などを経由する呼吸系や消化管系を介して感染の機会に遭遇しやすい。従来の殺菌消毒剤は人間の生活空間や生活行動周辺での物理的な方法に依ることが多く、また抗生物質などの薬剤の人への投与方法は経口的、経静脈的、感染病巣への直接的投与法に限定されていることもあり、患者のみならず医療従事者、看護補助員、さらに在宅医療の中心である近縁者にも不安と不便さがある。しかし、人々は生存している期間、皮膚や気道系（肺胞）を介して外界の大気と接触し続けており、人間の生活空間である大気を利用した投与法も期待されている。

一般的に細菌は突然変異と選択、形質導入、プラスミドの自己伝達など種々の遺伝現象で耐性獲得化することから、それを単一の合成化学的な薬剤で完全に防止することはできず、また耐性菌が出現しない化学療法剤も現在のところ存在しないとされているが、従来、細菌膜を初めとする細菌を構成する物質の一次構造を阻害することによって抗菌作用を求める目的とした薬剤が多く用いられてきた。それだけに抗菌剤の投与方法の工夫や細菌を構成するさまざまな構造の多次元構造に基づく抗菌剤や抗ウイルス剤の開発が重要とされ、熱望されている。また地球規模では、特に低開発国での人口の増加が顕著であり、その抑止策は今後の食料保全や自然保護の上からも大切である。しかしながら、人口増加抑止策は、両性に対する避妊手術や女性に対してはホルモンによる排卵コントロールでの方法や、コンドーム、ペッサリー等の物理的避妊法の普及が国際的に提案推進されてきている一方、精子の持つ遺伝情報を傷害せずに受精能を低下させるために、精子の運動能力を阻止することのできる避妊法も期待されるものである。一方、前述の生物学における物質の多次元構造によって発現する生物のさまざまな機能の発現に大切であるという科学的知識にもかかわらず、物質の多次元構造によって発現する機能を単純な化学構造式を持った1つの有機化合物で、生理機能を抑制ならびに阻止することができ、統一体としての生命の存続に安全で害の少ない物質の例示は現在のところなく、その具体的な物質の提示と有効な効果が、生物学、化学、医学などの学際的面のみならず人命をあずかる実践医療においても早急に待望されている。

低分子物質や高分子物質の物性特性を解析理解し、その物性特性や醸し出す機

能特性を利用し、作成生産し、またそれぞれを改良することで、現在の人類社会に必要な数多くの生活用品や産業資材環境資材が提供されてきているが、さらなる低分子物質や高分子物質の物性特性の質的改良等をすることによって機能性、効率性、快適性、安全性等を向上させることのできる方法や具体的な例示が待望されている。例えば高分子物質の物性特性の一つである界面活性や重合物質等について、概略を記載しておく。

すなわち、界面活性の程度は臨界ミセル形成濃度や可溶化、クラフト点等が関係しており、活性剤分子の鎖状（棒状）部分が短い物の方が、クラフト点が低く、臨界ミセル形成濃度の値も大きいことが知られている。界面活性剤分子の構造上の特徴から、泡立ち、ぬれ、表面張力の低下、乳化（エマルジョンの形成）、可溶化、ミセルの形成、さらに洗浄力等の作用を効果的にすることができる。さらにこの特性から、水に溶けない物質で強い親水基を持ちさらに分子同士の分子間力がその分子と水分子との間の分子間より小さく広く水面に広がる時には、1分子層の膜になって水面に並ぶいわゆる単分子膜を形成することも知られている。この単分子膜を固体の表面にそのまま移すことができれば、疎水性の表面が得られるのでLB膜等の薄膜作成に界面活性改良剤の提案は期待されていることがある。さらに、界面活性剤には殺菌性や耐硬水性があり、この作用を利用してクレンジングクリーム等の化粧品や、シャンプー、リンス等に配合されたり、また繊維やプラスチックの帯電防止剤、繊維の柔軟剤、エアゾールの起泡剤、染色助剤等幅広く利用されおり、界面活性改良剤の提案は広い領域で期待されている。

また数多い重合物質の一例にポリエチレンがある。ポリエチレンは結晶性の熱可塑性プラスチックであり、概念的な構造は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ の繰り返してあるが、製法によっては分岐が生じ、これに伴い結晶化度が低下し、剛性の低下や透明性の向上が引き起こされる。さらに重合中にバックバイティングによる分子内の水素引き抜き反応により短鎖分岐（エチル分岐やブチル分岐）が生成し低密度になったり、分子間の水素引き抜き反応により主鎖に比肩する分岐（長鎖分岐）が生成し、直鎖状低密度ポリエチレン（LLDポリエチレン）は衝撃強度があり、中密度ポリエチレン（MDポリエチレン）、超低密度ポリエチレン（VLDポリエチレン）は樹脂の改質剤として用いられており、超高分子量ポリエチレン（

（UHMWポリエチレン）は耐衝撃性や耐摩耗性、自己潤滑性に優れており、広く応用されているが、それぞれの物質特性の改良剤の提案はより質の向上のために期待されている。また、高分子物質の内の重合体にはそれぞれの物質の特徴があり例えばエチレン／酢酸ビニル共重合体は弾力性、透明性、強靭性、ヒートシール性が優れている。メタクリル樹脂及びアクリロニトリル系樹脂のうちで、メタクリル酸エステル系ポリマーはメタクリル樹脂と総称され、優れた透明性、耐候性、表面光沢等を生かして照明、看板、車両、電気、光学用部品及び日用雑貨等に広く用いられている。さらに重合体の物性特性には、被フィルム化性能、ゴム的性質、機械的強靭性、対クリープ性、柔軟性、熱可塑性、耐熱性、寸法安定性、相転移性、耐衝撃性、流動性、表面光沢性、耐水性、耐薬品性等の特徴を利用し、また重合体の物性特性には加工性、印刷、塗装、蒸着、ラミネーション等の二次加工性、被覆性、撥水性、離型性、消泡性、酸化防止性、増稠性、高温硬化特性、常温ゲル化性、熱変形性、耐熱性、耐アルカリ性、曲げ強度、曲げ弾性率、引っ張り強さ、電気特性、密着性、耐蝕性、耐熱性摺動特性、耐放射線性、多価金属イオン捕捉能（キレート能）、分散性、凝集能等もあり、それぞれの性質の組み合わせを利用してことで我々の現在社会文明生活においては必要不可欠なものであり、それぞれの物性特性の改良によってさらに効果的な材料の提供が求められている。日常的に身近に汎用されている高分子の一例としてポリエチレングリコールがある。ポリエチレングリコールの用途は化粧品工業のクリームローション、繊維工業、金属加工業の潤滑剤、医薬品工業の錠剤のバインダー、界面活性剤の原料等多岐にわたり、応用範囲は広く、また工業のパルプ分散剤及び凝集剤、樹脂改質剤（親水化）、増粘剤、セラミック等のバインダー、クレイ等の無機物の凝集剤等にも利用されており、さらに安全かつ効率的効果的なポリエチレングリコールの物性特性の改良が求められている。また、高重合度ポリアクリル酸ナトリウムは食品添加物、また化粧品材料としても認可されており、これらの用途の広いポリアクリルアミドポリマーのそれぞれの多次元構造から醸し出される物性特性をさらに改質改善することができる方法や物質の提案が期待されている。

セルロース系天然繊維、炭化水素系合成繊維、ポリビニルアルコール系合成繊

維およびアクリル系合成繊維、ポリアミド系合成繊維、アラミド繊維、ポリエステル系合成繊維、ポリウレタン系繊維や炭素繊維等の繊維の特性発現には分子構成は勿論のこと、その分子構成に基づく多次元構造特性がそれぞれの特徴を醸し出し、また使用温度においてゴム状弾性を示す天然及び合成ゴムラテックス等も分子構成に基づく多次元構造特性によって、それぞれのゴム特性が変わり、コラーゲンも左巻きヘリックスを作り、さらに右巻きの3本のラセン構造を取ることによって、その機能的役割も多次元構造によって異なっている。これらの多次元構造を改良することによってさらに目的に応じた機能発現とその利用が待望されている。

また高分子の利用例として、水系塗料の顔料分散剤、スケール防止剤、電導処理剤、乳化重合安定剤等、塗膜形成性を利用した塗料や粉体塗料、放射線硬化塗料、非分散塗料等の溶液型塗料以外の塗料等が、家庭電気製品、自動車、建材、家具、電線絶縁被膜等にも使用されており、これらの塗料の物性特性を改良することができる方法や物質の提案が期待されている。

また高分子の利用を広げるためには適切な接着剤も必要であり、これらの接着剤の機能を改良することが、高分子物質の更なる有効利用のためにさまざまな分野（例えば医療、運輸、通信、建設等）で待望されている。

また、最近の技術開発により、さまざまな特殊機能（光伝送、磁性、電子機器用記録媒体、分離膜、電気伝導性、透明で電気伝導性、光照射による電気伝導性、制振、遮音兼熱伝導性等）を発現する高分子複合材料が利用されてきており、この特殊機能を示す高分子複合材料は分離用モジュール、金属化樹脂、制振、衝撃緩和材料、導電性材料、光ファイバー、磁気記録媒体、光学式記録媒体、追記型および書換型光ディスク等の究めて先端素材の可能性を持っているものであるが、その機能性能を向上させるために、材料の構造はもとよりその機能を自由に制御することができる技術やその方法が待望されている。

さらに外界からの化学的あるいは物理的な刺激によって自分自身が化学変化または物理変化をするか、相手物質との相互作用によってその状態変化がおこる高分子材料であるところの機能性高分子材料の機能は、高分子または高分子前駆体の主鎖や側鎖に導入された特異な機能をもつ官能基の作用、添加剤のもつ固有の

性質、特定の形状等によって発現されるものである。例えば、電気材料、半導体関連材料、感光性高分子材料、記録材料、液晶表示材料・素子 高分子液晶、オプトエレクトロニクス材料、薄膜材料、フォトクロミック材料、光記録材料、光学素子、ホログラフィック記録、非線形光学素子、光応答機能材料、センサーまたはトランジシューサー関連材料等である。これらの機能性高分子材料の機能の改善や改良はそれぞれの機能特性の発現効率、発現精度や安定化の向上のために期待されている点である。さらに、光ディスクの基板材料に必要な透明性、機械的強度や耐熱性等の改良や、さらには重合膜の構造が三次元的に架橋した非晶質膜等の薄膜材料の多次元構造発現機能特性を改善改良することも期待されている。また高分子の利用の一例として、光化学反応を組み込むことにより、架橋、重合、極性変化、崩壊、脱重合等の構造変化が光によって発生することを利用したものもあり、これらの感光性機能性高分子材料の構造の改善はもとより、立体構造によって発現する物性特性を改善する方法や技術の提案も期待されている。

また高分子には食品用、化粧品用、洗剤用高分子等に利用されているものもあり、これらの高分子の品質の改善や特性の向上を目的として、それぞれの物性特性や機能を発現する立体構造を改善しさらに有用な物性特性を持った物質にすることは、生活や環境の質の向上を図る上に強く求められている。また医療補助剤として高分子の特性が利用されており、このような高分子を利用した生体適応素材の特性をさらに改良改善して有用な生体適応素材の開発も期待されている。さらに光、熱等に対する安定性を維持させる安定剤、酸化やオゾン分解の進行を防止する酸化防止剤（または老化防止剤）、可塑性や加工性を向上させる可塑剤や軟化剤、難燃性を付与する難燃剤、架橋剤、充填剤、繊維用処理剤、油剤、帯電防止剤、柔軟仕上げ剤、高分子仕上げ剤、プラスチック用添加剤、紫外線吸収剤、光安定剤、滑剤、加硫剤、老化防止剤、軟化剤、粘着付与剤や補強剤、充填剤、接着剤用添加剤、塗料用添加剤、顔料、溶剤、硬化剤及び硬化促進剤、劣化防止剤、分散剤等が高分子材料の添加剤としてそれぞれの目的に応じて用いられており、これらの高分子材料に用いられる添加剤の特性を改良することで、低分子や高分子の本来持っている機能を制御、抑制、阻止しながらさらに有用な機能特性を醸し出すことが期待されている。

また高分子には食品用、化粧品用、洗剤用高分子等の多くの種類があり、そのなかでも食品用高分子としては、多糖類系物質、食品タンパク質、ガム用高分子等が代表的なものである。また、ガム用高分子はチューインガムに利用されている高分子物質として天然添加物であるチクル、ソルバ、ジェルトン等のポリイソブレンを含有する天然樹脂類と、食品添加物としての酢酸ビニル樹脂、ポリイソブチレン、ポリブテン、ブチルゴム、スチレン-ブタジエンゴム（SBR）、ポリエチレン、テルペン樹脂等がある。洗剤や化粧品にも動物性、植物性更には合成高分子が使用されている。これらの高分子の品質の改善や特性の向上を目的として、それぞれの物性特性や機能を発現する立体構造を改善しさらに有用な物性特性を持った物質にすることは生活や環境の質の向上を計る上に強く求められている。さらに、医療補助材として高分子の特性が利用されており、その一例として透析膜がある。透析膜の素材としては、天然高分子（セルロース、セルロースアセテート）合成高分子（ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリロニトリル、ポリスルフォン、エチレン／ビニルアルコール共重合体等）が汎用されているが、このような高分子を利用した生体適応素材の特性を更に改良改善して有用な生体適応素材の開発も期待されている。光、熱等に対する安定性を維持させる安定剤、酸化やオゾン分解の進行を防止する酸化防止剤（または老化防止剤）、可塑性や加工性を向上させる可塑剤や軟化剤、難燃性を賦与する難燃剤、その他架橋剤（または加硫剤）、充填剤、繊維用処理剤、油剤（油剤には紡糸油剤と紡績油剤がある）、帯電防止剤（ポリエチレングリコール鎖を含有する化合物や界面活性剤等）、柔軟仕上げ剤、高分子仕上げ剤、プラスチック用添加剤、紫外線吸収剤・光安定剤、滑剤、加硫剤、老化防止剤、軟化剤（軟化剤はゴムの分子間の潤滑剤としての役目と同時に他の添加剤の分散性を助け、また配合剤の体積を増する役割もある）、粘着付与剤や補強剤（カーボンブラック等：ゴム製品に硬さ、引張強さ、モジュラス、反撥弾性、耐摩擦性、引裂き抵抗等の物性を向上させる目的で添加されることが多い）、充填剤、接着剤用添加剤、塗料用添加剤、顔料、溶剤、硬化剤および硬化促進剤、劣化防止剤、分散剤等が高分子材料の添加剤としてそれぞれの目的に応じて用いられており、これらの高分子材料に用いられる添加剤の特性を改良改善することが待望されている。

前述の生物学的事実に基づき、生物を形成する物質、高分子、細胞外基質、細胞膜、細胞骨格、細胞内基質、細胞内小器官などの構成分子または合成される蛋白質、糖類、脂質などの複合高分子物質（酵素、遺伝子、抗体等を含む）の多次元構造によって発現する機能を抑制または阻止することによって、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制剤または阻止剤、抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤ならびに食料などの防腐保存剤や、果実や野菜の発芽抑制または成熟抑制剤、プラスチック等の成形加工に伴う抗菌剤、抗菌塗料、抗菌樹脂ワックス、家電製品、日用品、家庭用品の防菌抗菌防カビ剤、紙、パルプ等のスライム防止剤、エレクトロニクス分野でのクリーン化剤、金属加工油に対する防菌抗菌防カビ剤、廃棄物処理に対する防菌抗菌防カビ剤、生体活性物質（酵素、ペプチド、遺伝子等）の機能の抑制剤または阻止剤、殺精子剤または外用避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝（脂質、糖、蛋白質）改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤、ならびに生物構成基質に対する多次元構造によって発現する機能の制御剤、抑制剤や阻害剤の開発が望まれていた。

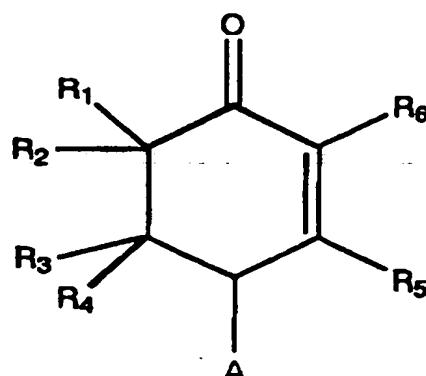
本発明の目的は、上記課題を解決し、簡単な化学構造式を持っており、反応基質の多次元構造によって発現する機能の抑制や阻害することが可能である分子発現機能抑制剤を提供することにある。

### 発明の開示

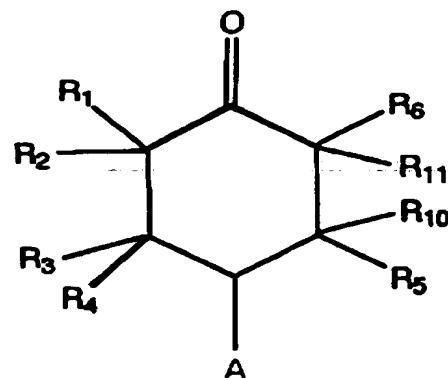
本発明者らは上記目的を達成するために、鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（1のa）（1のb）、一般式（2）、一般式（3のa）（3のb）で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする組成化合物が、上記目的を達成することを見出して本発明を完成するに至った。

上記目的を達成するために請求項1～4に記載の発明は一般式（1のa）（1のb）で示される基本分子構造をもつ分子発現機能抑制剤であって、その化合物、その誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制または阻害剤、抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤ならびに食料等の防腐保存剤や果実や野菜の

発芽抑制または成熟抑制剤、プラスチック等の成形加工に伴う抗菌剤、抗菌塗料、抗菌樹脂ワックス、家電製品、日用品、家庭用品の防菌抗菌防カビ剤、紙、パルプ等のスライム防止剤、エレクトロニクス分野でのクリーン化剤、金属加工油に対する防菌抗菌防カビ剤、廃棄物処理に対する防菌抗菌防カビ剤、精子の受精能を阻止することを目的とした殺精子剤または避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝（脂質、糖）改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤（育毛効果を含む）、生体活性物質（酵素、ペプチド、遺伝子など）の機能発現の抑制剤や阻害剤ならびに生物体の形態と機能を構成している物質の多次元構造（コンフォメーション）によって発現する機能を、抑制ならびに阻害することができ、また生物体に限らず高分子物質や高分子複合材料等の多次元構造（コンフォメーション）によって発現する機能を、制御、抑制並びに阻害することができる化学物質を提供する。さらにハロゲン化アルカリ金属、ハロゲン化アルカリ土類金属、ハロゲン化亜鉛などのハロゲン化合物が添加されて反応を誘発させることができ、金コロイドなどが付加されて標識物質を作成することができる上に、染色ならびに印刷染料のニジミ（拡散）防止剤、インキ安定剤または染料固着剤として用いることも可能であり、さらに染料等の発色剤を添加することによって、染料の発色性をたかめることができ、芳香剤が添加されて芳香性を醸し出すことができる。さらに脱重合剤、界面活性剤または界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変更剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤として用いることも可能である。



一般式 1 の a

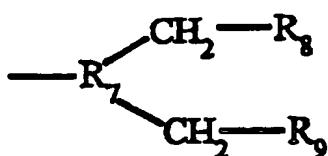


一般式 1 の b

ただし、式中

(i) R1、R2、R3、R4、R5、R6、R10及びR11はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、

(ii) Aは水素原子又は



であり、

(ただし、

R7はC1～C6アルキル基；スルフィド基；又はfosfate基であり、

R8及びR9はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；直鎖状若しくは分岐状C1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；

；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基である)

(iii) R 1、R 2、R 3及びR 4のいずれか並びに／又はR 5、R 6 R 10及びR 11のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシリル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、

(iv) R 5、R 6、R 10及びR 11は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、

(v) R 3、R 4、R 5、R 6、R 10及びR 11は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシリル基、保護されていてもよいヒドロキシリル基、保護されていてもよいアミノ基、C 1～C 6アルキル基、C 1～C 6アルコキシ基、C 1～C 7アルコキシカルボニル基、アリール基、C 3～C 6シクロアルキル基、C 1～C 6アシルアミノ基、C 1～C 6アシルオキシ基、C 2～C 6アルケニル基、C 1～C 6トリハロゲノアルキル基、C 1～C 6アルキルアミノ基及びジC 1～C 6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(vi) R 2及びR 5は、ハロゲン原子、C 1～C 6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシリル基、保護されていてもよいヒドロキシリル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC 1～C 6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC 1～C 6アミノアルキル基、保護されていてもよいC 1～C 6アルキルアミノC 1～C 6アルキル基、保護されていてもよいC 1～C 6ヒドロキシリル基及びC 3～C 6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

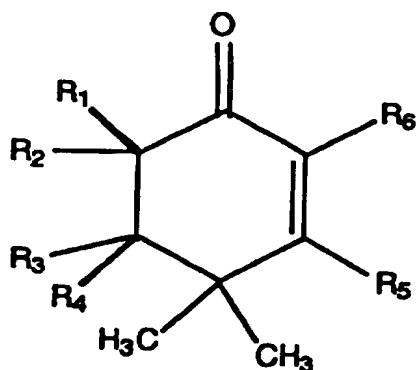
(vii) R 3、R 4、R 5、R 6、R 10及びR 11がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC 3～C 8シクロアルキル基によって置換されていてもよい。

(i) (ii) 及び(v) におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であってもよく、(iii) における置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であってもよく、置換シクロヘキシリル基はシクロヘキシリルアミノ基、シクロヘキシリルアルデヒド基又はシクロヘキシリル酢酸基であってもよく、置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルア

ミノスルfonyl酸基であってもよく、(iv)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペニタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであってもよく、ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、マーピラン、マーチオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンであってもよい。

上記目的を達成するために請求項5、6に記載の発明は、一般式(2)で示される基本分子構造をもつ分子発現機能抑制剤であって、その化合物、その誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制または阻害剤、抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤ならびに食料等の防腐保存剤や果実や野菜の発芽抑制または成熟抑制剤、プラスチック等の成形加工に伴う抗菌剤、抗菌塗料、抗菌樹脂ワックス、家電製品、日用品、家庭用品の防菌抗菌防カビ剤、紙、パルプ等のスライム防止剤、エレクトロニクス分野でのクリーン化剤、金属加工油に対する防菌抗菌防カビ剤、廃棄物処理に対する防菌抗菌防カビ剤、精子の受精能を阻止することを目的とした殺精子剤または避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝(脂質、糖)改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤(育毛効果を含む)、生体活性物質(酵素、ペプチド、遺伝子など)の機能発現の抑制剤や阻害剤ならびに生物体の形態と機能を構成している物質の多次元構造(コンフォメーション)によって発現する機能を、抑制ならびに阻害することができ、また生物体に限らず高分子物質や高分子複合材料等の多次元構造(コンフォメーション)によって発現する機能を、制御、抑制並びに阻害することができる化学物質を提供する。さらにハロゲン化アルカリ金属、ハロゲン化アルカリ土類金属、ハロゲン化亜鉛などのハロゲン化合物が添加されて反応を誘発させることができ、金コロイドなどが付加されて標識物質を作成することができる上に、染色ならびに印刷染料のニジミ(拡散)防止剤、インキ安定剤または染料固着剤として用いることも可能であり、さらに染料等の発色剤を添加することによって、染料の発色性をたかめることができ、芳香剤が添加されて芳香性を醸し出すことができる。さ

らに脱重合剤、界面活性剤または界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変更剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤として用いることも可能である。



### 一般式2

ただし、式中

- (i) R1、R2、R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、
- (ii) R1、R2、R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシリル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、
- (iii) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、

(iv) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びジC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

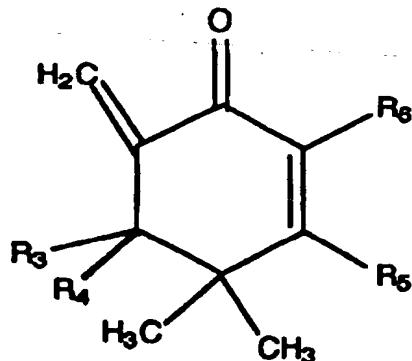
(v) R2及びR5は、ハロゲン原子、C1～C6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アミノアルキル基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vi) R3、R4、R5及びR6がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい。

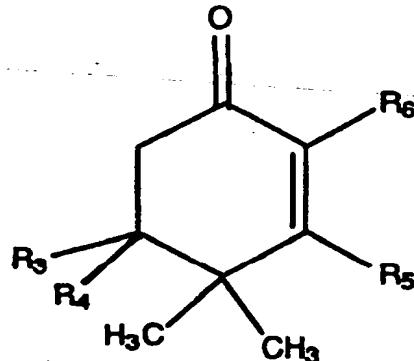
(i) 及び(iv)におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であってもよく、(ii)における置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であってもよく、置換シクロヘキシル基はシクロヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアルデヒド基又はシクロヘキシル酢酸基であってもよく、置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルフォン酸基であってもよく、(iii)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ベンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであってもよく、ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、 $\gamma$ -ビラン、 $\gamma$ -チオビラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールビリミジン、インドール又はキノリンであってもよい。

上記目的を達成するために請求項 7～11 に記載の発明は、一般式 (3 の a) (3 の b) で示される基本分子構造をもつ分子発現機能抑制剤であって、その化合物、その誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制または阻害剤、抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤ならびに食料等の防腐保存剤や果実や野菜の発芽抑制または成熟抑制剤、プラスチック等の成形加工に伴う抗菌剤、抗菌塗料、抗菌樹脂ワックス、家電製品、日用品、家庭用品の防菌抗菌防カビ剤、紙、パルプ等のスライム防止剤、エレクトロニクス分野でのクリーン化剤、金属加工油に対する防菌抗菌防カビ剤、廃棄物処理に対する防菌抗菌防カビ剤、精子の受精能を阻止することを目的とした殺精子剤または避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝 (脂質、糖) 改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤 (育毛効果を含む)、生体活性物質 (酵素、ペプチド、遺伝子など) の機能発現の抑制剤や阻害剤ならびに生物体の形態と機能を構成している物質の多次元構造 (コンフォーメーション) によって発現する機能を、抑制ならびに阻害することができ、また生物体に限らず高分子物質や高分子複合材料等の多次元構造 (コンフォーメーション) によって発現する機能を、制御、抑制並びに阻害することができる化学物質を提供する。さらにハロゲン化アルカリ金属、ハロゲン化アルカリ土類金属、ハロゲン化亜鉛などのハロゲン化合物が添加されて反応を誘発させることができ、金コロイドなどが付加されて標識物質を作成することができる上に、染色ならびに印刷染料のニジミ (拡散) 防止剤、インキ安定剤または染料固着剤として用いることも可能であり、さらに染料等の発色剤を添加することによって、染料の発色性をたかめることができ、芳香剤が添加されて芳香性を醸し出すことができる。さらに脱重合剤、界面活性剤または界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変更剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合

材料の物性特性改良剤として用いることも可能である。



一般式3のa



一般式3のb

ただし、式中

- (i) R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、
- (ii) R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロベンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、
- (iii) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、
- (iv) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びジC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されてい

てもよく、

(v) R5は、ハロゲン原子、C1～C6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシリ基、保護されていてもよいヒドロキシリ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アミノアルキル基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vi) R3、R4、R5及びR6がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい。

(i) 及び(iv)におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であってもよく、(ii)における置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であってもよく、置換シクロヘキシリ基はシクロヘキシリアミノ基、シクロヘキシリアルデヒド基又はシクロヘキシリ酢酸基であってもよく、置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルフォン酸基であってもよく、(iii)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであってもよく、ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、ヤーピラン、ヤーチオビラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンであってもよい。

請求項12～20に記載の発明は、請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤のコンフォメーション変化作用、熱力学的作用、相転移作用、柔軟化作用、脱重合作用、高分子機能改善作用、化学反応速度論的効果、還元作用、遊離ラヂカル捕捉作用、脱スルフィド作用、酸化防止作用、分子軌道論的求核求電子的作用や疎水効果を利用し、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、抗癌剤、血液凝固線溶系抑制剤または阻止剤、抗原抗体反応抑制剤、臓器組織保存剤、防腐剤とした。

請求項21に記載の発明は、請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤の特定部位への作用を利用し、少なくとも1つの置換基に標識となる物質を含ませることにより、分子発現機能の発現箇所を検出することのできる標識試薬とした。請求項22、23、24に記載の発明は、請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤の還元作用、遊離ラヂカル捕捉作用、脱スルフィド作用を利用して、それぞれ還元剤、遊離ラヂカル捕捉剤、脱スルフィド剤とした。

請求項25～46に記載の発明は、請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤のコンフォメーション変化作用、熱力学的作用、相転移作用、柔軟化作用、脱重合作用、高分子機能改善作用、化学反応速度論的効果、還元作用、遊離ラヂカル捕捉作用、脱スルフィド作用、酸化防止作用、分子軌道論的求核求電子的作用や疎水効果を利用し、それぞれ脱重合剤、界面活性改良剤、殺精子剤または外用避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝（脂質、糖、蛋白質）改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変調剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤とした。

なお、本明細書において特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、たとえば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル、またはオクチルなどのようなC1～10アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、上記したアルキル基のうち、C1～5アルキル基を；アルコキシ基とは、たとえば、-O-アルキル基（アルキル基は、上記したC1～10アルキル基を示す。）を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノまたはプロピルアミノなどのようなC1～5、アルキルアミノ基を；ジ低級アルキルアミノ基

とは、たとえば、ジメチルアミノのようなジC 1-5アルキルアミノ基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、1-プロペニルまたは1-ブテニルなどのようなC 2-5アルケニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどのようなC 3-6シクロアルキル基を；アリール基とは、たとえば、フェニルまたはナフチルなどを；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、-COO-アルキル基（アルキル基は、上記したC 1-10アルキル基を示す。）を；ヒドロキシ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシプロピルなどのようなヒドロキシ-C 1-5アルキル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルまたはアミノプロピルなどのようなアミノ-C 1-5アルキル基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチルまたはエチルアミノエチルなどのようなC 1-5アルキルアミノ-C 1-5アルキル基を；ジー低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、ジメチルアミノメチルまたはジエチルアミノメチルなどのジ-C 1-5アルキルアミノ-C 1-5アルキル基を；環状アミノ基とは、たとえば、ビペラジニル、モルホリニルまたは1, 4-ジアザビシクロ(3, 2, 1)オクチルなどのような4-10員環状アミノ基を；環状アミノ低級アルキル基とは、たとえば、1-ビペラジニルメチル、1-ピロジニルメチル、1-アゼチジニルメチルまたは1-モルホリニルメチルなどのような4-6員環状アミノ-C 1-5アルキル基を；アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノまたはブチリルアミノなどのようなC 1-4アシルアミノ基を；アシルオキシ基とは、たとえば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシまたはブチリルオキシなどのようなC 1-4アシルオキシ基を；トリハロゲノー低級アルキル基とは、たとえば、トリクロロメチルまたはトリフルオロメチルなどのようなトリハロゲノ-C 1-5アルキル基を；複素環式基とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の原子を含む5員環もしくは6員環またはそれらの縮合環、たとえば、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、1-ピロリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、キノリル、ピリミ

ジニルまたはモルホリニルなどのような基を、それぞれ意味する。

各一般式において、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>で示されるアルキルは直鎖状、分岐状のいずれでもよく、例えば低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)であるメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルイソブチル、sec-ブチル、1-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が例示される。これらアルキルの末端にさらに低級シクロアルキル(C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>)を有してもよい(例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル等)。

各一般式において、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>で示されるシクロアルキルのうち低級シクロアルキル(C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>)としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。またアルコキシアルキルとしては、例えばエチル、メチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、ブトキシエチル、メトキシプロピル、2-エトキシ-1-メチルエチル等が挙げられる。

各一般式において、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>で示される直鎖状または分岐状のアルキレンとしては、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1,2-ジメチルエチレンなどが挙げられる。

各一般式において、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>の各基または一般式3のaのメチレン基においては、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、低級アルケニル基、トリハロゲノ-低級アルキル基、低級アルキルアミノ基またはジ-低級アルキルアミノ基などから選ばれる一つ以上の置換基であってもよく、またR<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>の各基はハロゲン原子、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ低級アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、ジ-低級アルキルアミノ基、ジ-低

級アルキルアミノ低級アルキル基または環状アミノ低級アルキル基などから選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシル基の保護基としては、たとえば、生体内において容易に脱離するエステル形成基のような薬学的に許容されるカルボキシル保護基が挙げられる。

また、アミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ基および低級アルキルアミノ低級アルキル基の保護基としては、たとえば、生体内において容易に脱離する薬学的に許容されるアミノ保護基が挙げられる。

さらに、ヒドロキシル基およびヒドロキシ低級アルキル基の保護基としては、たとえば、生体内において容易に脱離する薬学的に許容されるヒドロキシル保護基などが挙げられる。

本発明組成物にハロゲン化合物を加えることもできるが、その組成物の毒性の有無には十分注意が必要である。ハロゲン化合物を加えることによって、光による着色を防止することが出来る。本発明組成物に使用されるハロゲン化合物としては、たとえば、臭化カリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、沃化カリウムおよび沃化ナトリウムなどのハロゲン化アルカリ金属；臭化カルシウム、臭化マグネシウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウムなどのハロゲン化アルカリ土類金属；並びに臭化亜鉛および塩化亜鉛などのハロゲン化亜鉛などが挙げられる。

なお、本明細書において、特に断りがない限り又は文脈から明らかな場合を除き、「アルキル基」には直鎖状のものも分岐を有するものも含まれる。同様に、「アルコキシル基」や「アラルキル基」、「アルキルアミノ基」などのアルキル基を含む基の中のアルキル基も直鎖状のものも分岐を有するものも含まれる。さらに、「シクロアルキル基」も同様に、例えばエチルシクロペンチル基やメチルシクロヘキシル基等のように分岐を有するものも含まれる。

本発明組成物は、たとえば、火傷、褥創などの傷または感染症の表面に直接適用することもでき、また薬学的に許容される担体と組み合わせて使用することもできる。さらに生活空間や環境また産業上に用いるときには、その目的とする材料の生産加工段階でもまた後加工においても使用することができる。例示するものに限定されるものではないが、例えば、建材家具丁度品や便所浴槽洗面用品、

家電製品、日用品、家庭用品等の防菌抗菌防カビ対策として、それぞれの生産加工段階で添加することも可能であり、それぞれの生産後に添付散布等により表面加工することもできる。また、繊維等の材料生産加工段階での原糸への練り込みまた後加工でも使用することができ、防菌抗菌防カビ効果や抗アレルギー効果を得ることができる。シート、フィルム材を用いて、請求項で示した目的の効果を上げることもできる。

薬学的に許容される担体としては、たとえば、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルピロリドン、炭化水素、パラフィン、アルコール、多価アルコール、アルコールエステル、多価アルコールエステル、脂肪酸または脂肪酸の金属塩などの生物学的に許容される担体が挙げられる。また、キトサン、ポリエチレングリコール、ポリグリセリン脂肪酸エステル（カブリル酸、カブリン酸、ラウリン酸）等を例示することができる。

さらに、本発明組成物は、薬学的に許容される担体と組み合わせて使用する場合、通常知られた剤形、たとえば、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、バップ剤、乳液、懸濁剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、液剤およびテープなど治療形態に応じて種々の形で用いることが出来る。さらに、溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、消臭剤、防腐剤または着香剤などを加えてよい。また、食品保存剤としてはもちろんのこと、建材家具丁度品や便所浴槽洗面用品、家電製品、日用品、家庭用品等の防菌抗菌防カビ対策として、それぞれの生産加工段階で添加することも可能であり、それぞれの生産後に添付散布等により表面加工することもできる。また、繊維等の材料生産加工段階での原糸への練り込みまた後加工でも使用することができ、防菌抗菌防カビ効果や抗アレルギー効果を得ることができる。シート、フィルム材等を用いて、壁紙やフィルター等としても目的の効果を上げることができる。殺精子剤や避妊剤として用いる場合には、軟膏、クリーム等のほか、コンドーム等の避妊具の表面加工をすることもできる。

以下に、本発明を詳細に説明する。本発明で使用される多次元構造によって発現する機能の抑制剤または阻害剤としては、単独投与でも上記目的を達成することができる上に、分子荷電分布ならびに分子荷電密度が大幅に変化されない限り

、酸付加塩、乳化剤、エステル剤、重合剤の形態で使用することもできる。例えば前記化学式（1のa）（1のb）、（2）、（3のa）（3のb）で示される物質の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

本発明において、化学式（1のa）で示されるもののうち、例えば化学式（1のa）の具体的化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。しかし、例示する具体例によって、本発明が限定を受けるものではない。具体的には、例えば、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9がすべて水素原子で水素原子で、R7が非環式炭化水素であるアルカン類としては、

- (1) 4-イソプロピル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (2) 4-イソブチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (3) 4-イソペンチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (4) 4-イソヘキシル-2-シクロヘキセン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9がすべて水素原子で、R7が窒素であるアミン・ヒドラジン類としては、

- (5) 4-ジメチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン
- (6) 4-ジメチルヒドラゾノ-2-シクロヘキセン-1-オン
- (7) 4-イソプロピリデネヒドラジノ-2-シクロヘキセン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9がすべて水素原子で、R7がリン、ヒ素、アンチモンであるホスフィンと類似体類としては、

- (8) 4-ジメチルホスフィネトリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (9) 4-ジメチルアリジネトリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (10) 4-ジメチルスチビネトリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (11) 4-ジメチルビスマチネトリル-2-シクロヘキセン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9がすべて水素原子で、R7が硫黄であるイオウ化合物類としては、

- (12) 4-イソプロパンスルホ-2-シクロヘキセン-1-オン

- (1.3) 4-イソプロパンスルフィノ-2-シクロヘキサン-1-オン
- (1.4) 4-イソプロパンスルフェノ-2-シクロヘキサン-1-オンなど、およびそれらの酸付加塩等が例示される。

本発明において、化学式(1のb)で示されるもののうち、例えば化学式(1のb)の具体的化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。しかし、例示する具体例によって、本発明が限定を受けるものではない。具体的には、例えば、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9、R10、R11がすべて水素原子で、R7が非環式炭化水素であるアルカン類としては、

- (1) 4-イソプロピル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (2) 4-イソブチル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (3) 4-イソペンチル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (4) 4-イソヘキシル-2-シクロヘキサン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9、R10、R11がすべて水素原子で、R7が窒素であるアミン・ヒドラジン類としては、

- (5) 4-ジメチルアミノ-2-シクロヘキサン-1-オン
- (6) 4-ジメチルヒドラゾノ-2-シクロヘキサン-1-オン
- (7) 4-イソプロピリデネヒドラジノ-2-シクロヘキサン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9、R10、R11がすべて水素原子で、R7がリン、ヒ素、アンチモンであるホスフィンと類似体類としては、

- (8) 4-ジメチルホスフィネトリル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (9) 4-ジメチルアリジネトリル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (10) 4-ジメチルスチビネトリル-2-シクロヘキサン-1-オン
- (11) 4-ジメチルビスマチネトリル-2-シクロヘキサン-1-オンなど

またR1、R2、R3、R4、R5、R6、R8、R9、R10、R11がすべて水素原子で、R7が硫黄であるイオウ化合物類としては、(12) 4-イソプロパンスルホ-2-シクロヘキサン-1-オン

- (13) 4-イソプロパンスルフィノ-2-シクロヘキサン-1-オン
- (14) 4-イソプロパンスルフェノ-2-シクロヘキサン-1-オンなど

およびそれらの酸付加塩等が例示される。

本発明において、化学式(2)で示されるもののうち、例えば化学式(2)の具体的化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。しかし、例示する具体例によって、本発明が限定を受けるものではない。具体的には、例えば、R3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

- (15) 4, 4, 6-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (16) 4, 4-ジメチル-6-エチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (17) 4, 4-ジメチル-6-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (18) 4, 4-ジメチル-6-イソプロピル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (19) 6-ブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (20) 4, 4-ジメチル-6-イソブチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (21) 6-ベンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (22) 4, 4-ジメチル-6-ヘキシル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (23) 4, 4-ジメチル-6-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンなど

およびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

- (24) 6-ペンチロキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (25) 4, 4-ジメチル-6-ヘキシロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

などおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

- (26) 4, 4-ジメチル-6-メチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン
- (27) 4, 4-ジメチル-6-エチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン
- (28) 4, 4-ジメチル-6-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(29) 4, 4-ジメチル-6-ジメチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が非環式不飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(30) 6-ビニル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(31) 6-アリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(32) 4, 4-ジメチル-6-イソプロペニル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(32) 6-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(32) 6-シクロブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(32) 6-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(32) 6-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(32) 4, 4-ジメチル-6-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(32) 4, 4-ジメチル-6-ナフチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がエステルとしてアルコキシカルボニル基であることがある。またR3、R4、R5、R6、R8、R9が水素原子であり、R1、R2がヒドロキシ低級アルキル基である場合には、

(33) 4, 4-ジメチル-6-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(34) 4, 4-ジメチル-6-ヒドロキシエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(35) 4, 4-ジメチル-6-ヒドロキシプロピル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がアミノ低級アルキル基である場合には

(36) 6-アミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン (37)

) 6-アミノエチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン (38)

) 6-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(39) 4, 4-ジメチル-6-メチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(40) 4, 4-ジメチル-6-エチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(41) 4, 4-ジメチル-6-エチルアミノエチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(42) 4, 4-ジメチル-6-ジメチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(43) 4, 4-ジメチル-6-ジエチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が環状アミノ基である場合には、

(44) 4, 4-ジメチル-6-ピペラジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(45) 4, 4-ジメチル-6-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(46) 4, 4-ジメチル-6-ピペラジニルエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(47) 4, 4-ジメチル-6-ピロリジニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(48) 6-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(49) 4, 4-ジメチル-6-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

6が水素原子であり、R1、R2がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(50) 4, 4-ジメチル-6-ホルミルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(51) 6-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(52) 4, 4-ジメチル-6-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(53) 6-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がエステルであるアシルオキシ基である場合には、

(54) 4, 4-ジメチル-6-ホルミルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(55) 6-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(56) 4, 4-ジメチル-6-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(57) 6-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(58) 4, 4-ジメチル-6-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(59) 4, 4-ジメチル-6-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。またR3、R4、R5、R6が水素原子であり、R1、R2が複素環式基である場合には、

(60) 4, 4-ジメチル-6-フリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(61) 4, 4-ジメチル-6-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(62) 4, 4-ジメチル-6-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(63) 4, 4-ジメチル-6-イソオキサゾリル-2-シクロヘキセン-1-

オン

- (64) 4, 4-ジメチル-6-イミダゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (65) 4, 4-ジメチル-6-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (66) 4, 4-ジメチル-6-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (67) 6-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (68) 6-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (69) 6-ビリジル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (70) 4, 4-ジメチル-6-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (71) 4, 4-ジメチル-6-ピリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (72) 4, 4-ジメチル-6-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オン

などおよびそれらの酸付加塩等が例示される。

本発明において、化学式(3のa)で示されるもののうち、例えば化学式(3のa)の置換基R3、R4、R5、R6がすべて水素原子であるのとして、4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンを挙げることができる。また、このほかに、具体的な化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。しかし、例示する具体例によって、本発明が限定を受けるものではない。具体的には、例えば、置換基R3、R4が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

- (73) 6-メチレン-4, 4, 5-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン
- (74) 4, 4-ジメチル-5-エチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン
- (75) 4, 4-ジメチル-5-プロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン
- (76) 4, 4-ジメチル-5-イソプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン
- (77) 5-ブチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(78) 4, 4-ジメチル-5-イソブチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(79) 5-ベンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(80) 4, 4-ジメチル-5-ヘキシル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(81) 4, 4-ジメチル-5-オクチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

(82) 5-ベンチロキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(83) 4, 4-ジメチル-5-ヘキシロキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

(84) 4, 4-ジメチル-5-メチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(85) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(86) 4, 4-ジメチル-5-プロピルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(87) 4, 4-ジメチル-5-ジメチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が非環式不飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(88) 5-ビニル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(89) 5-アリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(90) 4, 4-ジメチル-5-イソプロペニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基

R 3、R 4が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(91) 5-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(92) 5-シクロブチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(93) 5-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(94) 5-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R 3、R 4が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(95) 4, 4-ジメチル-5-フェニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(96) 4, 4-ジメチル-5-ナフチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R 3、R 4がエステルのアルコキシカルボニル基芳香族炭化水素1価基アリール基である場合もある。

(98) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(99) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(100) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R 3、R 4がアミノ低級アルキル基である場合には、

(101) 5-アミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(102) 5-アミノエチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(103) 5-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換

基R3、R4が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(104) 4, 4-ジメチル-5-メチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(105) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(106) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には(107) 4, 4-ジメチル-5-ジメチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(108) 4, 4-ジメチル-5-ジエチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が環状アミノ基である場合には、

(109) 4, 4-ジメチル-5-ビペラジニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(110) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(111) 4, 4-ジメチル-5-ビペラジニルエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(112) 4, 4-ジメチル-5-ピロリジニルメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(113) 5-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(114) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニルメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、(115) 4, 4-ジメチル-5-ホルミルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(116) 5-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(117) 4, 4-ジメチル-5-プロピオニルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(118) 5-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(119) 4, 4-ジメチル-5-ホルミルオキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(120) 5-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(121) 4, 4-ジメチル-5-プロピオニルオキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(122) 5-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(123) 4, 4-ジメチル-5-トリクロロメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(124) 4, 4-ジメチル-5-トリフルオロメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が複素環式基である場合には、

(125) 4, 4-ジメチル-5-フリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(126) 4, 4-ジメチル-5-ピロリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(127) 4, 4-ジメチル-5-チエニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(128) 4, 4-ジメチル-5-イソオキサゾリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(129) 4, 4-ジメチル-5-イミダゾリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(130) 4, 4-ジメチル-5-チアゾリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(131) 4, 4-ジメチル-5-ピロリジニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(132) 5-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(133) 5-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(134) 5-ビリジル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(135) 4, 4-ジメチル-5-キノリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(136) 4, 4-ジメチル-5-ピリミジニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(137) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

(138) 3, 4, 4-トリメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(139) 4, 4-ジメチル-3-エチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(140) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(141) 4, 4-ジメチル-3-イソプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(142) 3-ブチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(143) 4, 4-ジメチル-3-イソブチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(144) 3-ベンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(145) 4, 4-ジメチル-3-ヘキシル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(146) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

(147) 3-ベンチロキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(148) 4, 4-ジメチル-3-ヘキシロキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-

1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

(149) 4, 4-ジメチル-3-メチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(150) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(151) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(152) 4, 4-ジメチル-3-ジメチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が非環式不飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(153) 3-ビニル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(154) 3-アリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(155) 4, 4-ジメチル-3-イソプロペニル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(156) 3-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(157) 3-シクロプロチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(158) 3-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(159) 3-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(160) 4, 4-ジメチル-3-フェニル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(161) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ナフチル-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R5がアルコキシカルボニル基になりエステルになることもある。例えば、置換基R5がヒドロキシ低級アルキル基の場合には、

(163) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(164) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(165) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がアミノ低級アルキル基である場合には、

(166) 3-アミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(167) 3-アミノエチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(168) 3-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(169) 4, 4-ジメチル-3-メチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(170) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(171) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(172) 3-ジメチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(173) 3-ジエチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が環状アミノ基である場合には、

(174) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ビペラジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(175) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(176) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ビペラジニルエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(177) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ビロリジニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(178) 3-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(179) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(180) 4, 4-ジメチル-3-ホルミルアミノ-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オン

(181) 3-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オン

(182) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(183) 3-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(184) 4, 4-ジメチル-3-ホルミルオキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(185) 3-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(186) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(187) 3-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(188) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(189) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が複素環式基である場合には、

(190) 4, 4-ジメチル-3-フリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(191) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(192) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(193) 4, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル-6-メチレン-2-シク

ロヘキセン-1-オン

(194) 4, 4-ジメチル-3-イミダゾリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(195) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(196) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(197) 3-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(198) 3-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(199) 3-ピリジル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(200) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(201) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-ピリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(202) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-3-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

(203) 6-メチレン-2, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(204) 4, 4-ジメチル-2-エチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(205) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(206) 4, 4-ジメチル-2-イソプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(207) 2-ブチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン

－ 1 － オン

(208) 4, 4-ジメチル-2-イソブチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(209) 2-ベンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(210) 4, 4-ジメチル-2-ヘキシル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(211) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

(212) 2-ペンチロキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(213) 4, 4-ジメチル-2-ヘキシロキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

(214) 4, 4-ジメチル-2-メチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(215) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(216) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(217) 2-ジメチルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が非環式飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(218) 2-ビニル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(219) 2-アリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(220) 4, 4-ジメチル-2-イソプロペニル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(221) 2-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(222) 2-シクロブチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(223) 2-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(224) 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(225) 4, 4-ジメチル-2-フェニル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(226) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ナフチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R6がアルコキシカルボニル基に置換してエステルになることもある。例えば、置換基R6がヒドロキシ低級アルキル基である場合には、

(228) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(229) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(230) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がアミノ低級アルキル基である場合には、

(231) 2-アミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(232) 2-アミノエチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(233) 2-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(234) 4, 4-ジメチル-2-メチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(235) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(236) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノエチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(237) 2-ジメチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(238) 2-ジエチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が環状アミノ基である場合には、

(239) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ビペラジニル-2-シクロヘキセンー1-オン

(240) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-モルホリニル-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(241) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ビペラジニルエチル-2-シクロヘキセンー1-オン

(242) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ピロリジニルメチル-2-シクロヘキセンー1-オン

(243) 2-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセンー1-オン

(244) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセンー1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(245) 4, 4-ジメチル-2-ホルミルアミノ-6-メチレン-2-シクロ

ヘキセン-1-オン

(246) 2-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(247) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(248) 2-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(249) 4, 4-ジメチル-2-ホルミルオキシ-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(250) 2-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(251) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(252) 2-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(253) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(254) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が複素環式基である場合には、

(255) 4, 4-ジメチル-2-フリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(256) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(257) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(258) 4, 4-ジメチル-2-イソオキサゾリル-6-メチレン-2-シク

ロヘキセン-1-オン

(259) 4, 4-ジメチル-2-イミダゾリル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(260) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(261) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(262) 2-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(263) 2-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(264) 2-ビリジル-4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン

(265) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(267) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-ピリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(268) 4, 4-ジメチル-6-メチレン-2-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、化学式(3のa)のR5ならびにR6が縮合多環式炭化水素化合物や縮合ヘテロ環系化合物の結合基である場合には、

(269) 5H-4-ジメチル-6-メチレン-7-オキソ-インデン

(270) 4-ジメチル-2-メチレン-1-オキソ-テトラリン

(271) 3H-4-ジメチル-2-メチレン-1-オキソ-アントラセン

(272) 5H-4-ジメチル-6-メチレン-7-オキソ-ベンゾチオフェン

(273) 5H-4-ジメチル-6-メチレン-7-オキソ-ベンゾフラン

(274) 5H-4-ジメチル-6-メチレン-7-オキソ-インドール

(275) 6H-5-ジメチル-7-メチレン-8-オキソ-キノリン

(276) 6H-5-ジメチル-7-メチレン-8-オキソ-キノキサリン

(277) 6H-5-ジメチル-7-メチレン-8-オキソーシノリン

(278) 5H-5-ジメチル-7-メチレン-8-オキソ-1, 4ジチアノフタレン

(279) 3H-4-ジメチル-2-メチレン-1-オキソーチアントレンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。

本発明において、化学式(3のb)で示されるもののうち、例えば化学式(3のb)の置換基R3、R4、R5、R6がすべて水素原子のものとして、4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを挙げることができる。また、このほかに、具体的な化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。しかし、例示する具体例によって、本発明が限定を受けるものではない。具体的には、例えば、置換基R3、R4が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

(280) 4, 4, 5-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(281) 4, 4-ジメチル-5-エチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(282) 4, 4-ジメチル-5-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(283) 4, 4-ジメチル-5-イソプロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(284) 5-ブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(285) 4, 4-ジメチル-5-イソブチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(286) 5-ベンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(287) 4, 4-ジメチル-5-ヘキシル-2-シクロヘキセン-1-オン

(288) 4, 4-ジメチル-5-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

(289) 5-ベンチロキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(290) 4, 4-ジメチル-5-ヘキシロキシ-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

(291) 4, 4-ジメチル-5-メチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(292) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(293) 4, 4-ジメチル-5-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(294) 4, 4-ジメチル-5-ジメチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が非環式不飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(295) 5-ビニル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(296) 5-アリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(297) 4, 4-ジメチル-5-イソプロペニル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(298) 5-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(299) 5-シクロプロチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(300) 5-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(301) 5-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(302) 4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(303) 4, 4-ジメチル-5-ナフチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R3、R4がエステルのアルコキシカルボニル基芳香族炭化水素1価基アリール基である場合もある。

(305) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(306) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(307) 4, 4-ジメチル-5-ヒドロキシプロピル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がアミノ低級アルキル基である場合には、

(308) 5-アミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(309) 5-アミノエチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(310) 5-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(311) 4, 4-ジメチル-5-メチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(312) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(313) 4, 4-ジメチル-5-エチルアミノエチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(314) 4, 4-ジメチル-5-ジメチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(315) 4, 4-ジメチル-5-ジエチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が環状アミノ基である場合には、

(316) 4, 4-ジメチル-5-ビペラジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(317) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(318) 4, 4-ジメチル-5-ピペラジニルエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(319) 4, 4-ジメチル-5-ピロリジニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(320) 5-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(321) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(322) 4, 4-ジメチル-5-ホルミルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(323) 5-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(324) 4, 4-ジメチル-5-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(325) 5-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(326) 4, 4-ジメチル-5-ホルミルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(327) 5-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(328) 4, 4-ジメチル-5-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(329) 5-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(330) 4, 4-ジメチル-5-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(331) 4, 4-ジメチル-5-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンなどおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R3、R4が複素環式基である場合には、

(332) 4, 4-ジメチル-5-フリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(333) 4, 4-ジメチル-5-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(334) 4, 4-ジメチル-5-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(335) 4, 4-ジメチル-5-イソオキサゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(336) 4, 4-ジメチル-5-イミダゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(337) 4, 4-ジメチル-5-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(338) 4, 4-ジメチル-5-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(339) 5-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(340) 5-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(341) 5-ビリジル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(342) 4, 4-ジメチル-5-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(343) 4, 4-ジメチル-5-ピリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(344) 4, 4-ジメチル-5-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

(345) 3, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(346) 4, 4-ジメチル-3-エチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(347) 4, 4-ジメチル-3-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(348) 4, 4-ジメチル-3-イソプロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(349) 3-ブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(350) 4, 4-ジメチル-3-イソブチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(351) 3-ベンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(352) 4, 4-ジメチル-3-ヘキシル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(353) 4, 4-ジメチル-3-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、  
(354) 3-ペンチロキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(355) 4, 4-ジメチル-3-ヘキシロキシ-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、  
(356) 4, 4-ジメチル-3-メチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン  
(357) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン  
(358) 4, 4-ジメチル-3-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン  
(359) 3-ジメチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が非環式不飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、  
(360) 3-ビニル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(361) 3-アリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(362) 4, 4-ジメチル-3-イソプロペニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、  
(363) 3-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(364) 3-シクロブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

ン

(365) 3-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(366) 3-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には、

(367) 4, 4-ジメチル-3-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(368) 4, 4-ジメチル-3-ナフチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R5がアルコキシカルボニル基になりエステルになることもある。例えば、置換基R5がヒドロキシ低級アルキル基である場合には、

(370) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(371) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(372) 4, 4-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がアミノ低級アルキル基である場合には、

(373) 3-アミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(374) 3-アミノエチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(375) 3-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(376) 4, 4-ジメチル-3-メチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(377) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(378) 4, 4-ジメチル-3-エチルアミノエチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(379) 3-ジメチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(380) 3-ジエチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が環状アミノ基である場合には、

(381) 4, 4-ジメチル-3-ビペラジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(382) 4, 4-ジメチル-3-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(383) 4, 4-ジメチル-3-ビペラジニルエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(384) 4, 4-ジメチル-3-ピロリジニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(385) 3-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(386) 4, 4-ジメチル-3-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(387) 4, 4-ジメチル-3-ホルミルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(388) 3-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(389) 4, 4-ジメチル-3-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(390) 3-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-

オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(391) 4, 4-ジメチル-3-ホルミルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(392) 3-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(393) 4, 4-ジメチル-3-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(394) 3-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(395) 4, 4-ジメチル-3-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(396) 4, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R5が複素環式基である場合には、

(397) 4, 4-ジメチル-3-フリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(398) 4, 4-ジメチル-3-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(399) 4, 4-ジメチル-3-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(400) 4, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(401) 4, 4-ジメチル-3-イミダゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(402) 4, 4-ジメチル-3-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(403) 4, 4-ジメチル-3-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(404) 3-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(405) 3-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-

ーオン

(406) 3-ビリジル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(407) 4, 4-ジメチル-3-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン

(408) 4, 4-ジメチル-3-ビリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(409) 4, 4-ジメチル-3-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が非環式飽和炭化水素のアルキル基である場合には、

(410) 2, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(411) 4, 4-ジメチル-2-エチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(412) 4, 4-ジメチル-2-プロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(413) 4, 4-ジメチル-2-イソプロピル-2-シクロヘキセン-1-オン

(414) 2-ブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(415) 4, 4-ジメチル-2-イソブチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(416) 2-ベンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(417) 4, 4-ジメチル-2-ヘキシル-2-シクロヘキセン-1-オン

(418) 4, 4-ジメチル-2-オクチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が複素環式化合物のアルコキシ基である場合には、

(419) 2-ペンチロキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(420) 4, 4-ジメチル-2-ヘキシロキシ-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がアミンの低級アルキルアミノ基である場合には、

(421) 4, 4-ジメチル-2-メチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(422) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(423) 4, 4-ジメチル-2-プロピルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(424) 2-ジメチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が非環式飽和炭化水素のアルケニル基である場合には、

(425) 2-ビニル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(426) 2-アリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(427) 4, 4-ジメチル-2-イソプロペニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が単環式炭化水素のシクロアルキル基である場合には、

(428) 2-シクロプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(429) 2-シクロブチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(430) 2-シクロペンチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(431) 2-シクロヘキシル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が芳香族炭化水素1価基のアリール基である場合には

(432) 4, 4-ジメチル-2-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(433) 4, 4-ジメチル-2-ナフチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。置換基R6がアルコキシカルボニル基でありエステルになることもある。例えば、置換基R6がヒドロキシ低級アルキル基である場合には、

(435) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(436) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(437) 4, 4-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル-2-シクロヘキセン-

1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がアミノ低級アルキル基である場合には、

(438) 2-アミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(439) 2-アミノエチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(440) 2-アミノプロピル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には

(441) 4, 4-ジメチル-2-メチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(442) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(443) 4, 4-ジメチル-2-エチルアミノエチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がジ低級アルキルアミノ低級アルキル基である場合には、

(444) 2-ジメチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(445) 2-ジエチルアミノメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が環状アミノ基である場合には、

(446) 4, 4-ジメチル-2-ビペラジニル-2-シクロヘキセン-1-オン

(447) 4, 4-ジメチル-2-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が環状アミノ低級アルキル基である場合には、

(448) 4, 4-ジメチル-2-ビペラジニルエチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(449) 4, 4-ジメチル-2-ビロリジニルメチル-2-シクロヘキセン-

1-オン

(450) 2-アゼチジニルメチル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(451) 4, 4-ジメチル-2-モルホリニルメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がモノアシルアミンのアシルアミノ基である場合には、

(452) 4, 4-ジメチル-2-ホルミルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(453) 2-アセチルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(454) 4, 4-ジメチル-2-プロピオニルアミノ-2-シクロヘキセン-1-オン

(455) 2-ブチリルアミノ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がエステルのアシルオキシ基である場合には、

(456) 4, 4-ジメチル-2-ホルミルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(457) 2-アセチルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(458) 4, 4-ジメチル-2-プロピオニルオキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

(459) 2-ブチリルオキシ-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6がトリハロゲノ低級アルキル基である場合には、

(460) 4, 4-ジメチル-2-トリクロロメチル-2-シクロヘキセン-1-オン

(461) 4, 4-ジメチル-2-トリフルオロメチル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、置換基R6が複素環式基である場合には、

(462) 4, 4-ジメチル-2-フリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(463) 4, 4-ジメチル-2-ピロリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(464) 4, 4-ジメチル-2-チエニル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(465) 4, 4-ジメチル-2-イソオキサゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(466) 4, 4-ジメチル-2-イミダゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(467) 4, 4-ジメチル-2-チアゾリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(468) 4, 4-ジメチル-2-ピロリジニル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(469) 2-ベンゾフリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(470) 2-ベンゾチアゾリル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(471) 2-ビリジル-4, 4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(472) 4, 4-ジメチル-2-キノリル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(473) 4, 4-ジメチル-2-ピリミジニル-2-シクロヘキセン-1-オン  
(474) 4, 4-ジメチル-2-モルホリニル-2-シクロヘキセン-1-オンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。例えば、化学式(3のb)のR5ならびにR6が縮合多環式炭化水素化合物や縮合ヘテロ環系化合物の結合基である場合には、  
(475) 5H-4-ジメチル-7-オキソ-インデン  
(476) 4-ジメチル-1-オキソ-テトラリン  
(477) 3H-4-ジメチル-1-オキソ-アントラセン  
(478) 5H-4-ジメチル-7-オキソ-ベンゾチオフェン  
(479) 5H-4-ジメチル-7-オキソ-ベンゾフラン  
(480) 5H-4-ジメチル-7-オキソ-インドール  
(481) 6H-5-ジメチル-8-オキソ-キノリン

- (482) 6H-5-ジメチル-8-オキソ-キノキサリン
- (483) 6H-5-ジメチル-8-オキソ-シノリン
- (484) 5H-5-ジメチル-8-オキソ-1, 4ジチアノフタレン
- (485) 3H-4-ジメチル-1-オキソ-チアントレンおよびそれらの酸付加塩等が例示される。

本発明の化学式(1のa) (1のb)、(2)、(3のa) (3のb)で示される化合物は、既存の有機化合物から既知の有機合成方法により合成することが出来る上に、天然植物油から得ることも出来る。一般式(1のa) (1のb)、(2)、(3のa) (3のb)に示される化合物またはその酸付加塩を多次元構造によって発現する機能の抑制剤または阻害剤として用いる場合、単独または薬剤として許容されうる担体と複合して投与することもできる。しかしながら、本発明で示した方法に限定する必要はない。その組成は、投与経路や投与計画等によって決定される。

本発明の化学式(1のa) (1のb)、(2)、(3のa) (3のb)で示される化合物およびその酸付加塩を上記の医薬品として用いる場合、薬理的に許容される添加剤(例えば、担体、賦形剤、希釈剤等)等製薬上必要な成分と適宜混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤等の剤形で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。また、気体状で、効果を期待することもできる。

本発明の化学式(1のa) (1のb)、(2)、(3のa) (3のb)で示される化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤等の形態で、また非経口投与の場合、液体の殺菌した状態の形態で、用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体または液体の毒性のない担体が組成物に含まれうる。

固体担体の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいは補助薬なしに錠剤化、顆粒剤、粉末包装される。これらの際に併用される賦形剤としては、水:ゼラチン:乳糖、グルコース等の糖類:コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類:ステアリン酸等の脂肪酸:ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪塩基:

タルク：植物油：ステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール：  
ガム：ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は一般的に0.1-80重量%、好ましくは0.1-60重量%の有効成分を含む、液状担体としては、一般に、水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等が液状担体として好ましい。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式（1のa）、（1のb）、（2）、（3のa）（3のb）で示される化合物は溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液（筋肉内注射）、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液（静脈注射用）等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01-20重量%、好ましくは0.05-5重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

経口投与の液剤の場合0.01-20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップがよい。この場合の担体としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水様賦形剤を用いる。

本発明組成物を薬学的に許容される担体と組み合わせて製剤とする場合、通常知られた方法で製剤とすればよく、具体的には、たとえば、軟膏剤、クリーム剤または乳液を製造する場合、銀担持無機化合物および薬剤、さらに必要に応じて、ハロゲン化合物を溶融混合時、乳化時または乳化後に、同時に添加し、軟膏剤、クリーム剤または乳液を製造することができる。また、薬剤、必要に応じて、ハロゲン化合物を最初に加えてよい。

本発明組成物を生活空間の滅菌消毒剤として使用する場合には、単独、もしくは必要な担体と組み合わせることにより、効果を得ることができる。具体的には、散布、塗布、気化により、固体表面に直接、あるいは大気を介して間接的に作用させる。また、加湿器の水に添加したり、空調装置の循環経路上に置くことにより、滅菌消毒効果を得ることができる。さらに本発明組成物を脱重合剤、界面活性改良剤、還元剤、遊離ラヂカル捕捉剤、脱スルフィド剤、相転移剤または相

転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤、酸化防止剤または抗酸化剤、非晶剤または非晶性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変調剤や改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤として使用する場合には、単独もしくは必要な担体と組み合わせることにより、目的とする物性特性を効果的に制御、抑制、または発現させることができる。具体的には、高分子物質との混合比率、攪拌温度、プロトンや電磁波等のエネルギー量の調節、遷移金属等の選択等により効率化をはかることができる。

#### 図面の簡単な説明

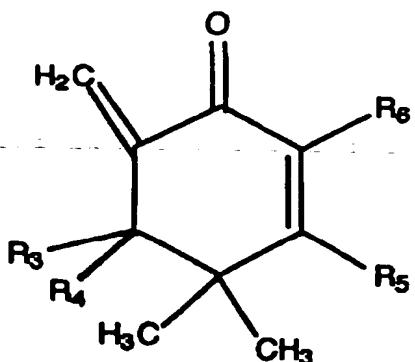
図1は、本発明に係る分子発現機能抑制剤の1つの発明の実施の形態であるヨシキソールのNADPH、NADP、ヘム、チトクロームCに対する効果を赤外線分光光度計で測定評価したグラフであり、図2は、ヨシキソールのヒト血清、フィブリノーゲン、トロンビンのアミノ酸組成に対する効果を示す図であり、図3(a) (b)は、それぞれヨシキソールのヒト血液凝固作用に対する効果をトロンボエラストグラムで検討したグラフであり、図4は、ヨシキソールのトリプシン、アルブミンの蛋白の立体構造とその機能に対する効果を電気泳動して検討した泳動図を、デジタイザーで染色濃度を数値化したものを、グラフ表示に変換して示した図であり、図5(a) (b)は、それぞれヨシキソールのABO血液型血清抗体による血液型判定の効果を、デジタイザーで凝集程度を数値化したものを、グラフ表示に変換して示した図であり、図6は、ヨシキソールのバソプレシンの血圧上昇効果について示した図であり、図7(a) (b) (c)は、それぞれヨシキソールの牛アルブミン、血液型抗A血清、抗B血清の蛋白質の1次構造に対する効果を電気泳動して検討した泳動図を、デジタイザーで染色濃度を数値化したものを、グラフ表示に変換して示した図であり、図8(a) (b) (c)は、それぞれヨシキソールのメチシリン耐性性黄色ブドウ球菌(MRSA)、大腸菌、白癡菌に対する抗菌作用を示す図であり、図9は、ヨシキソールを処置

した直後のM R S Aの死滅形態の走査形電子顕微鏡像であり、図10は、ヨシキソールを処置した直後の大腸菌の死滅形態の走査形電子顕微鏡像であり、図11は、ヨシキソールを処置した直後の抗酸菌の死滅形態の走査形電子顕微鏡像であり、図12は、ヨシキソールを処置した直後の白黴菌の死滅形態の走査形電子顕微鏡像であり、図13は、ヨシキソールを処置した直後の緑膿菌の死滅形態の走査形電子顕微鏡像であり、図14は、ヨシキソールの大腸菌バクテリオファージのブラーク数に対する効果を示す図であり、図15は、ヨシキソールのニワトリ骨髄芽球症ウイルス (AMV) 逆転写酵素に対する効果を示す図であり、図16(a) (b) は、それぞれヨシキソールの培養ケラト細胞に対する効果を位相差顕微鏡で観察した細胞標本像であり、図17(a) (b) は、それぞれヨシキソールの培養ケラト細胞に対する効果を透過型電子顕微鏡で観察した細胞標本像であり、図18は、ヨシキソールを処置したHe1a細胞の生存率を示す図であり、図19は、ヨシキソールによるHe1a細胞の死滅像を示す走査形電子顕微鏡像であり、図20(a) (b) は、それぞれヨシキソールによる血液赤血球の形態変化の状態を走査型電子顕微鏡で観察した細胞標本像であり、図21は、ヨシキソールで処置した犬の皮膚を兔の皮膚に移植した組織像、及び兔の皮膚を移植された犬にヨシキソールを静脈内投与した際の生着効果を示す組織像であり、図22は、ヨシキソールのヒト血液の血栓形成後の溶解効果を示す図であり、図23は、ヨシキソールを犬に経口投与した際の血清総タンパク質量、アルブミン量の変化に対する効果を示す図であり、図24は、ヨシキソールを犬に経口投与した際の血清アルブミンとグロブリンの比率、血糖値の変化に対する効果を示す図であり、図25は、ヨシキソールを犬に経口投与した際の血清コレステロール、トリグリセライドの変化に対する効果を示す図であり、図26は、ヨシキソールを犬に経口投与した際の血清残余窒素、クレアチニンの変化に対する効果を示す図であり、図27は、ヨシキソールを犬に経口投与した際の血清クレアチニン像であり、図28は、ヨシキソールの牛の精子鞭毛に対する効果を示す走査形電子顕微鏡像であり、図29は、ヨシキソールの牛の精子鞭毛に対する効果を示す透過形電子顕微鏡像であり、図30は、ヨシキソールのバルチミン酸に対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図31は、ヨシキソールのポリ

エチレングリコール1000に対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図32は、ヨシキソールのポリスチレン280,000に対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図33は、ヨシキソールのメチルメタクリレートとエチルメタクリレートに対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図34は、ヨシキソールのイソブチルメタクリレートとポリビニールクロライドに対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図35は、ヨシキソールのポリエチレングリコール4000とポリメチルアクリレートに対する効果を示す示差走査熱量計での熱量測定図であり、図36は、ヨシキソールのポリビニールクロライドに対する効果を示す熱機械分析装置での体積または膨張性変化の測定図であり、図37は、ヨシキソールの7塩基対の新規合成二量体の分子量に対する効果を示す電気泳動図であり、図38は、ヨシキソールの7塩基対の新規合成二量体をプライマーとしてヘビDNAのPCRに対する効果を示す電気泳動図であり、図39は、ヨシキソールのエチレンプロマイドに対する効果を示す分光光度計での吸光度変化の測定図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で実施使用される化学物質は、特に限定されないが、有機化学的に最も単純故に合成が容易で、また生物学的に妥当性のあると思われる物質として、具体的には、断わらない限り、具体例の1つとして化学式(3のa)の置換基R3、R4、R5、R6をそれぞれ水素原子とした4、4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン(以下、Yoshixol、ヨシキソールと呼ぶ)を合成してその有効性の実施例が示される。この合成物の化学式は次の通りである。



ヨシキソールは下記の方法によって合成した。しかし、ここで例示した合成法に限定されるものではない。

窒素気流下、無水テトラヒドロフラン（150ミリリッター、純度97%、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）にジイソプロピルアミン（7.27グラム、7ミリモル、純度99%、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）を溶解させ、-78℃に冷却する。これにn-ブチルリチウム（44.4ミリリッター、1.62モル/リッター、70ミリモル、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）を滴下した後、0℃まで昇温し、約1時間攪拌する。こうして調整したリチウムジイソプロピルアミドの溶液を再び-78℃に冷却し、4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン（7.5グラム、60ミリモル、純度97%、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）を滴下し、この温度で1時間攪拌した後、バラホルムアルデヒド（5グラム、純度97%、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）を油浴上で熱分解し発生させたホルムアルデヒドのガスを窒素ガスで希釈しながら吹き込む。この後2時間-78℃で攪拌し、一夜室温で放置後、1規定塩酸を加え弱酸性とする。溶媒を留去し、エテールで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エテールを留去して4,4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オンと4,4-ジメチル-6-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセン-1-オンの混合物（7.03グラム）が得られる。この混合物（3グラム）をベンゼン（80ミリリッター）に溶解し、触媒量の無水パラトルエンスルホン酸（純度97%、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）およ

びモレキュラーシーブ3A（約4グラム、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）を加えて2時間加熱還流する。この反応溶液を1規定炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。ベンゼンを留去して粗製4,4-ジメチル-6-メチレン-2-シクロヘキセン-1-オン（2.35グラム）が得られる（全収率68%）。純粋なものはカラムクロマトグラフィーまたはクーゲルロール蒸留によってえられるが、収量はかなり減少する。なお、H1-NMR測定について、特に記載のないものはCDC13を使用した。この合成されたヨシキソールのスペクトルデータは、既にJanssen, J., Luttko, W. がChem. Ber., 115:1234-1243 (1982)に示したスペクトルデータと一致している。IR (neat): 1670 (C=O), 1620 (C=C)/cm. 1HNMR (60MHz, CCl4), d 1.15 (s, 6H, C(CH3)2), 2.57 (bs, 2H, CH2), 5.20, 5.93 (2m, 2H, CH2=), 5.87 (d, J=10, 1H, 2-H), 6.63 (d, J=10Hz, 3-H).

#### 〈散光下の安定性〉

ヨシキソールの原液をガラス管をシールした状態で室内散光下に置き、6カ月後の着色や粘度さらに芳香の程度を観察した。その結果、着色や粘度さらに芳香性は、調製時と同じであった。

ヨシキソールならびにその誘導体およびその酸付加塩は、その有効量が配合される。投与量は投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢等によっても異なるが、例えば成人患者に経口投与する場合は、0.01-5ミリグラム/キログラム体重/日、特に0.1-2ミリグラム/キログラム体重/日を1日1-数回に分けて投与するのが望ましい。

また、静脈内投与の場合は0.01-500マイクログラム/キログラム体重/日、特に5-100マイクログラム/キログラム体重/日を1日1-数回に分けて投与するのが望ましい。また、消毒殺菌作用を目的とする場合には、0.5-100ピコモルの範囲が好ましい。

以下に本発明の多次元構造によって発現する機能の抑制剤ならびに阻害剤としての有効性について、ヨシキソールを用いて順次説明するが、本発明の作用効果ならびに根源的作用機序を最も簡単に説明するためにヨシキソールを具体例として取り上げ、最も単純に作用機序が説明できる方法または医科学史的に専門細

分化を促した科学方法論上の最も原点に近い方法を選んだ。従って、例示する実験方法や実験試薬によって、本発明の請求項1～6で記載した分子発現機能抑制剤に何らの制約を受けるものではない。また、本発明は上記の生物学的効果を物性特性的に説明し提案することができるよう構成したので、非生物の低分子物質や高分子物質に対しても実施例で示すように作用を奏する。しかし本発明の多次元構造によって発現する低分子物質や高分子物質の機能の制御剤、抑制剤ならびに阻害剤としての有効性については、生物学的効果の場合と同様に、ヨシキソールを用いて順次説明するが、本発明の作用効果ならびに根源的な作用機序を最も簡単に説明するのためにヨシキソールを具体例として取り上げ、最も単純に作用効果が確認できる方法を選んだ。従って、例示する実験方法、実験試薬や解析方法等によって、本発明の請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤に何らの制約を受けるものではない。

<リボース、グリセリン、セルロース、ポリビニール等との反応について>  
室温でヨシキソール4マイクロリッターと1モル濃度のリボース、グリセリン、セルロース、ポリビニール溶液のそれぞれ1ミリリッターを試験管内で攪拌混和して、反応して出来た物質の常温(28°C)、加温(80°C)、冷温(4°C)状態での流動性と透光性を調べた。それぞれの生成物質の流動性と透光性は、常温状態で軟らかく透光性が増し、冷温状態にすると硬度が増し白濁し、加温状態では逆に流動性と透光性は良くなつた。この結果はヨシキソールが重合、脱重合作用を持っていることを示している。

< NADPH、ヘム、チトクロームCに対する効果>

ヒト脱フィブリン血清1ミリリッターに対してヨシキソール4マイクロリッター添加前後のチトクロームC(415、520、550ナノメーター)、NADPH(340ナノメーター)、更にヘム(415ナノメーター)、芳香アミノ酸(280ナノメーター)との変化を、赤外線分光光度計で測定評価した。その結果、チトクロームC、ヘム、NADPHにはヨシキソールの添加によって量的質的に何らの変化も出現しなかつたが、アミノ酸の持つ特徴的波長域のピークは消失し、より低波長域(芳香族アミン類域)に移動した。この成績は、ヨシキソールが単に脱水素反応を起こすのみではなく、還元反応または水素結合することに

よって、新たな芳香族アミンを形成する作用を持っていることを示している。図1には、280ナノメーターで立ち上がる二峰性のピークはなくなり、その前後の波長域では極めて高く一峰性なっていることが示されている。

＜ヒト血清、フィブリノーゲン、トロンビンのアミノ酸組成に対する効果＞

ヒト血清1ミリリッター、160ミリグラム/デシリッターの濃度のフィブリノーゲン1ミリリッター、トロンビン1ミリリッターのそれぞれのアミノ酸組成に対するヨシキソール(4マイクロリッター)の効果について、アミノ分析を行った。ヨシキソールを処理したヒト血清の総アミノ酸は、処理前に比べて41%減少しており、それぞれのアミノ酸含有比は異なっており、フォスフォセリンは7.2ピコモルから164.8ピコモルと約20倍近く増加していた。また、フィブリノーゲンの総アミノ酸量は、ヨシキソールの処置で変化しないものの、処置前には存在していたグルタミン酸やヒドロキシルセリンが消失し、チスタチオニンが5倍以上に増加した。更に、トロンビンでは処置前に存在しなかったグルタミン酸、タウリン、メチオニン、アミノイソブチル酸等が新たに形成されていた。この成績は、ヨシキソールがジスルファン反応等の架橋連結作用を持っており、蛋白質やアミノ酸分子から別のアミノ酸分子構造に変化させる作用を持っていることを示している。図2にその実施例を示す。

＜ヒト血液凝固とフィブリソーム形成に対する効果＞

ヒト血液凝固ならびにフィブリノーゲンにトロンビンを添加した際のフィブリソーム形成に対するヨシキソール(4マイクロリッター)の効果についてトロンボエラストグラム(ドイツのヘリゲ社製、THROMBELASTOGRAPH D)で検討した。またヒト血液凝集において形成されるフィブリソーム網の程度を走査型電子顕微鏡で観察した。ヒト血液は1-2分で凝固を始め、15分前後で最大凝固を示した後、凝固線溶系の働きによって徐々に低下した。フィブリノーゲンにトロンビンを添加すると、直ちに凝固が始まり、5-6分で最大凝集に達して、以後観察した6時間の間にわたってこの最大値を維持していた(図3a参照)。しかしながら、全血またはフィブリノーゲン(160ミリグラム/デシリッター)0.4ミリリッターに対してヨシキソール(4マイクロリッター)を添加した際には、全血の凝固開始時間は4-5分に延長し最大凝集時間は6-8分であり、凝固程度は90

%抑制されたまま、観察した6時間以上にわたって同じレベルであった（図3b参照）。ヨシキソールが添加されたトロンビンをフィブリノーゲンに処置された際には凝集反応は、全く認められなかった。また、全血の凝集に対する形態学的観察では、無処置群では赤血球の連鎖形成とフィブリン網の発達が顕著であるのに対して、ヨシキソール処置群では連鎖形成やフィブリン網は全く認められなかった。この成績は、ヨシキソールが極めて強力な血液凝固阻止作用（抗トロンビン作用）を持っており、さらに抗凝固線溶系作用を持っていることを示している。

#### <トリプシン、トロンビンの蛋白の立体構造とその機能に対する効果>

蛋白分解酵素としてのトリプシン（和光純薬工業製）の生理作用やフィブリノーゲンからモノマーとしてのフィブリンを形成するトロンビン（ベーリンガーマンハイム山之内製）の生理作用が、牛アルブミン（ミズーリー州セントルイスのシグマ社製）、ミオグロビン（ミズーリー州セントルイスのシグマ社製）にトリプシンを処置すると、それぞれの構成蛋白一次構造は、トリプシンの蛋白分解酵素の作用で変化し、人フィブリノーゲン（ベーリンガーマンハイム山之内製）にトロンビンを作用されるとフィブリノーゲンの構成蛋白一次構造は認められなくなった。また、トリプシン、トロンビンにヨシキソール（4マイクロリッター）を添加した直後、それぞれの反応生成物質を電気泳動しても、それぞれの反応によって生成された物質の構成蛋白一次構造には何らの変化も出現しなかった。しかし、ヨシキソール（4マイクロリッター）で処置したトリプシン、トロンビンを牛アルブミン、ミオグロビンやフィブリノーゲンに作用させても、トリプシン、トロンビンの生理学的な作用が認められなかった（図4参照）。この成績は、ヨシキソールがトリプシン、トロンビンの構成一次構造を変化させたためでなく、多次元構造を変化させることにより、それぞれの物質が持っている機能特異性を阻止することを示している。

#### <ABO血液型血清抗体の機能に対する効果>

一般的に抗体は2つのlight chainと2つのheavy chainを持ったY字型の構造を持っており、S-S結合でその構造の基本的な構築を維持をしていることも良く知られている。ABO血液型血清抗体反応は、抗原抗体反応を理解する上で

の歴史的に大切なことである。本発明では、A型、B型、O型血液のヒト血液（それぞれ400マイクロリッター）を用いて、ヨシキソール（4マイクロリッター）を作用させたそれぞれの血液型抗血清を用いて、通常の方法によりABO型血液型の判定ができるか否かについて検討した。無処置の血液型抗血清では、抗A血清をA型のヒト血液に添加すると血液凝集が起こり、抗B血清をB型のヒト血液に添加すると血液凝集が起こり、O型の血液ではいずれの抗血清でも血液凝集が起こらず、正常なABO型の血液型判定ができた（図5a参照）。しかし、ヨシキソール（4マイクロリッター）を作用させたそれぞれの血液型抗血清を用いて行ったABO型血液型の判定は、いずれの組み合わせにおいても血液凝集が起こらず、ABO型血液型の判定は不可能であった（図5b参照）。また、下記に示すように血液型抗血清の持つ一次構造を電気泳動法で検討したところ、ヨシキソールの処置で抗血清の蛋白一次構造に変化が認められなかった。この成績は、ヨシキソールは抗体の一次構造以上の多次元構造によって発現する抗体機能を抑制または阻害することを示している。

**〈ペプチドとしてのバゾプレシン、インスリンの生理機能に対する効果〉**

バゾプレシン、インスリンはそれぞれ血圧上昇や血糖値の低下などの生理作用を持っている。これらのペプチドの生理機能作用に対するヨシキソールの効果について、*in vivo*の兔にヨシキソール無処置のそれぞれのホルモンを投与した群とヨシキソールでそれぞれのホルモンを処置した群で比較検討した。無処置群でのバゾプレシン（100ナノグラム/キログラム、ミズーリー州セントルイスのシグマ社製）の静脈内投与では最大血圧の上昇程度は、15-25ミリ水銀柱であり、約25分間持続した。しかし、ヨシキソール（4マイクロリッター）をあらかじめバゾプレシン（100ナノグラム/キログラム）に処置した群での最大血圧の上昇程度は、約5ミリ水銀柱であった（図6参照）。また、インスリン（5単位/キログラム、デンマークのノボ社製）を投与した際の最大の血糖値の低下は、45ミリグラム/デシリッターであったが、ヨシキソール（4マイクロリッター）を作用させた後のインスリン（5単位/キログラム）を投与した際の最大の血糖値の低下は、12ミリグラム/デシリッターであった。この成績は、アミノ酸の配列によって構成されて発現する機能的特異性を持っている低分

子のホルモンや生理活性ペプチドに対して、ヨシキソールはそれぞれの生理機能を抑制または阻止する作用を持っていることを示している。

#### <蛋白質の1次構造に対する効果>

ヨシキソール（4マイクロリッター）に対する下記の高分子蛋白質（それぞれ1モル溶液1ミリリッター）に反応させ、加熱変性させた際の、それぞれの蛋白質の分子量組成の変化について、Non-SDS Wide Page（テフコ社製）による電気泳動法で観察評価した。使用した高分子蛋白質は、ヒト脱フィブリン血清、牛アルブミン、人フィブリノーゲン、ミオグロビン（以上前掲）、血液型抗A血清、抗B血清（ミドリ十字製）である。ヨシキソールを処置してもそれぞれの高分子蛋白質の持っている電気泳動法で求められる分子量域帯は、処理しない高分子蛋白質と同じであった（図7参照）。この成績は、ヨシキソールが生体高分子蛋白質の持っていると同様の泳動パターンを示すことから、ヨシキソールが生体高分子蛋白質の一次構造を直接的に変化させないことを示している。

#### <抗菌効果について>

（メチシリン耐性性黄色ブドウ球菌（M R S A）に対する効果）ヒトの敗血症患者から採取培養され、哺乳動物（マウス、ラット、ラビット、イヌ）で強い循環ショックを引き起こす菌株（独自株S C K 1 8）を用いて検討した。培地はブレインハートインヒィジョン寒天培地を用いた。ヨシキソール（培養液1ミリリッター当り0.25マイクロリッターから10マイクロリッター）の濃度を用いて、菌数 $10^8$ で37°Cの条件で24時間培養後、発育したコロニー数（C F U）を測定した。無処置群でのC F Uは、24時間培養 $10^{10}$ に増殖したが、培養液1ミリリッター当りヨシキソール0.25マイクロリッターの処置では菌数 $10^1$ に減少した。さらに2マイクロリッターの処置では菌数 $10^2$ に減少し、培養液1ミリリッター当り10マイクロリッターの処置では菌数はゼロであった（図8a参照）。この成績は、ヨシキソールがグラム陽性菌で他の抗生物質に耐性を獲得した菌であるM R S Aに対しても強い殺菌作用を持っていることを示している。（大腸菌に対する効果）ヨシキソールの効果を大腸菌（E. c o l i W 3 1 1 0株）を用いて検討した。培地はブレインハートインヒィジョン寒天培地を用いた。ヨシキソール（培養液1ミリリッター当り2マイクロリッター）の濃

度を用いて、菌数  $10^8$  で  $37^{\circ}\text{C}$  の条件で 24 時間培養後、発育したコロニー数 (CFU) を測定した。無処置群での CFU は、24 時間培養後  $10^{10}$  に増殖したが、ヨシキソール 2 マイクロリッターの処置では処置後 1 時間で菌数はゼロになり、24 時間後でもゼロであった (図 8 b 参照)。この成績は、ヨシキソールがグラム陰性菌の大腸菌に対しても極めて強い殺菌作用を持っていることを示している。

#### (抗酸菌に対する効果)

ヨシキソールの効果を非定型抗酸菌 (*Mycobacterium Rapid Grower*) を用いて検討した。培地はハートインヒイジョン寒天培地を用い、その効果を増殖阻止円の程度で判定した。培養液 1 ミリリッター当りヨシキソール 0.2 マイクロリッターで阻止円が形成され始め、2 マイクロリッターでは 22 ミリメーターの阻止円が形成された。この成績は、ヨシキソールが非定型抗酸菌に対しても極めて強い殺菌作用を持っていることを示している。

#### (抗真菌効果について)

培養液 1 ミリリッター当りヨシキソール 2 マイクロリッターの真菌に対する効果を検討するために、白癬菌 (*Candida Albicans*) を用いて検討した。使用した培地はサブロー培地 5 ミリリッターであり、白癬菌数は ( $10^6$  CFU / ミリリッター) である。無処置群での CFU は、3 時間後にも変化が認められず、増加傾向を示した。一方、ヨシキソール処置群では、1 時間後に CFU はゼロになり、3 時間後にもゼロであった (図 8 c 参照)。この成績は、ヨシキソールが強い抗真菌作用を持っていることを示している。

このような細菌に対するヨシキソールの効果はその死滅形態にも究めて興味ある所見を示した。MRSA ではそれぞれの菌集落が個々に離反し、個々の細菌の表面構造は 10 - 50 ナノメーター程度の小顆粒が細胞内から恰も爆発するが如きの様相を示す走査型電子顕微鏡像 (図 9) を示すものから、最終的に花火のように小粒子が同心円的に離散した状態を示すものまで多様性に富んでいた。このような所見は透過型電子顕微鏡像でも認められた。大腸菌の走査型電子顕微鏡での観察では、表面が 10 - 50 ナノメーター程度の多数の粒子から構成され、表面の円滑さは認められず、膨張隆起が出現していた (図 10 参照)。勿論この場

合にも菌体の接着集合は消失しており、最終構造物は細粒子化していた。抗酸菌（図11参照）や白鮮菌（図12参照）でも同じ変化を認めた。また緑膿菌では細菌同士の接合は認められず、菌体が風船の様に膨らんで破裂し細菌構造が細粒子化するのが観察された（図13参照）。この成績はヨシキソールが抗菌性や殺菌性効果を持っているが、その死滅機序には従来からの抗菌殺菌剤での変性、壊死、凝固等の作用機序とは異なり、細菌の接合を阻止し、それぞれの菌種の形態形成に関わる分子組成に応じて、噴火構造状、爆発構造状、風船化構造状の形態を示しながら、菌体構成成分の細粒子化を起こすことが特徴である。このような形態学的所見は従来指摘されているゼイオーシス、アポトーシスの形態特徴と一致するものである。このことは変異性の出現や薬剤耐性を伴わない有効な抗菌剤殺菌剤としての応用が可能であることを示している。

#### ＜殺菌消毒効果について＞

ヨシキソールの気化性成分の抗菌作用を検討するために、上記で抗菌作用を検討したメシチリン耐性黄色ブドウ球菌、大腸菌、白鮮菌、抗酸菌とそれぞれ同じ菌株を用いて、本発明のヨシキソール50マイクロリッターの濃度での抗菌作用を、普通寒天ならびにB H I 培地、H I 培地、サブロー培地で検討した。試料を浸した漣紙ディスクをシャーレの底に置き、それぞれの菌を播種した培地を天井にして試料が培地に接触しないようにして、24時間後のそれぞれの菌の増殖状態を観察した。その結果、37℃の恒温状態で、直接接触拡散ではなく、シャーレの底からのヨシキソールの気化性成分の間接作用であっても、全く上記それぞれの菌の増殖は認められなかった。この成績は、本発明のヨシキソールの揮発気化成分には、大気を介して生活空間のあらゆる場所に対しても、強い滅菌殺菌消毒剤としての作用があることが確認された。

#### ＜一酸化窒素の產生効果について＞

生体内で発生する一酸化窒素（NO）には、制癌作用、殺菌作用、抗原抗体反応の抑制や循環器系作用などがあることが最近関心が持たれている。上述の血液凝集試験、フィブリン形成試験、さらにM R S Aに対する抗菌試験に対するヨシキソールの効果にNOがどの程度に関与しているかについて、NO発生阻害剤であるNG-Methyl-L-Arginine (NMLA) を用いて検討した。その結果ヨシキソールの单

独効果に比べて、1モル濃度の(NMLA、4マイクロリッター)追加添加した場合には、血液凝集作用、フィブリン形成作用、さらにM R S Aに対する抗菌作用はいずれも10-20%低下した。この成績は、ヨシキソールはNO産生剤でもあることを示しており、ヨシキソールによつてこの発生したNOも本発明で記載した抗菌作用、制癌作用、殺菌作用、抗ウイルス作用、抗原抗体反応の抑制作用等に対して、本発明で示すヨシキソールの作用に、10-20%程度の相乗的効果を持っていると言える。

#### <バクテリオファージに対する効果>

1ミリリッター当たり約10<sup>7</sup>に調整したファージ液(E79二重鎖DNAファージ)1ミリリッターに対しヨシキソール4マイクロリッターを加え良く混和する。5、10、20、30分後にこの中から10マイクロリッターを取り、すばやく10ミリリッターのブイヨンに加えて希釈する。そのファージ希釈液から100マイクロリッターをとって、温めてある上層寒天の小試験管に入れる。これに一晩培養した指示菌液(緑膿菌)100マイクロリッターを加えて良く混和する。寒天プレート上に小試験管の内容を注ぎ、手早くプレートを回しながら上層寒天が均一になるように拡げる。約10分放置し、重層した寒天が十分に固まつたところで37℃のふらん器に入れる。一晩培養後、ブラーク数を数えた。その結果、ブラーク数はヨシキソールを加えていない未処理群に対して、5分処理群では33%に、また10、15分処理群ではそれぞれ15、6%に減少した。さらに20分以上処理するとブラークの形成は認めなかった(図14参照)。

#### <抗ウイルス効果について>

ウイルスに対する効果を検討するために、大腸菌バクテリオファージの二重鎖DNA、一重鎖DNAさらにmRNAの1モル濃度1ミリリッターにそれぞれヨシキソールを4マイクロリッター処置したものと処置しないものを、走査型、透過型電子顕微鏡でそれぞれの構造変化を観察した。また通常の細菌学的手法で、バクテリオファージの二重鎖DNA、一重鎖DNAさらにmRNAの1モル濃度1ミリリッターにそれぞれヨシキソールを4マイクロリッター処置したものと処置しないものを、大腸菌接種して、それぞれが接種された大腸菌の増殖程度、それが接種された大腸菌の形態学的变化(走査型、透過型電子顕微鏡)を観察

した。その結果、大腸菌バクテリオファージの二重鎖DNA、一重鎖DNAさらにmRNAなどが持っている特徴的なヘリックス構造や複雑な多次元構造形態は、ヨシキソールを処置したものでは単純な構造形態になっており、それぞれを形成している鎖構造の距離の離反が顕著であった。この一重鎖DNAのアミノ酸配列（シークエンシング）を検討したところ、ヨシキソールを処置した場合には本来のアミノ酸配列は変化していた。また、バクテリオファージの二重鎖DNA、一重鎖DNAさらにmRNAを、大腸菌接種して、それぞれが接種された大腸菌の増殖程度はバクテリオファージを取り出す前の母細菌の増殖程度と同様であったが、ヨシキソールを処置した二重鎖DNA、一重鎖DNAさらにmRNAが接種された大腸菌での増殖は認められなかった。さらに、これらの大腸菌を形態学的（走査型、透過型電子顕微鏡）に観察すると、無処置群ではそれが細菌表面での接着、細菌内での存在が認められるのに対して、ヨシキソールを処置した場合には認められなかった。さらに、ニワトリ骨髄芽球症ウイルス（AMV）逆転写酵素（メリーランド州ゲセルバーグのギブコ社製）に対するヨシキソールの効果を検討した。5マイクログラムのRNAについて25単位のBRL AMV逆転写酵素を用いて、ヨシキソールを0.01マイクロリッター処置した場合と処置しない場合での、cDNA合成量をPCR法で增幅し測定した。その結果、ヨシキソールを処置しない場合には、予期した量のcDNAの産生があったが、ヨシキソールを処置すると、cDNAの合成は予定量の約10%に抑制低下した（図15参照）。この成績は、ヨシキソールが、ウイルスの破壊作用、ウイルスの寄生細胞に対する寄生接着阻止作用、ウイルス自身の遺伝子の多次元構造の変化をきたす作用、ウイルスの寄生細胞内での自己増殖能の抑制作用を持っていることを示している。

#### ＜抗癌効果について＞

癌の転移や癌細胞の増殖に細胞間接着因子が重要な役割を持っている。細胞間接着因子の検討のため培養ケラト細胞の細胞間構造が利用されている。本発明では、ヒト皮膚から分離培養したケラト細胞を用いて、2代培養5日後のケラト細胞の細胞間構造ならびに細胞形態について位相差顕微鏡（オリンパス社製、IMT-2）、透過型（日本電子社製、JEM 1200, EXII）、ならびに走査型（日本電子社製

、JSM-6000F) 電子顕微鏡で検討した。無処理群では、培養細胞は整然と石垣様に一面に増殖しており、2核分裂像を示す細胞もあり、細胞内小器官も正常に認められた。細胞間連結も空白の部分もなく細胞外基質で充満していた(図16a、17a参照)。これに対して、ヨシキソール4マイクロリッターを培養液に添加した処置群では、培養細胞はさまざまな不規則な形態を示し、細胞膜や細胞内小器官(ゴルジ体、粗面小胞体や細胞骨格を形成しているといわれているチュブリン等)がさまざまな程度に破壊された細胞が多数あり、細胞間連結も不規則に離反しており、細胞外基質もさまざまな大きさの点状物として細胞から不規則に離散していた(図16b、17b参照)。癌細胞の一種である培養HeLa細胞(American Type Culture Collection, ATCC No. CCL2, 米国メリーランド州、図18参照)やマウス培養肝細胞ガン細胞においても、同じ様な効果が認められた。この成績は、本発明のヨシキソールが細胞分裂増殖を阻止し、細胞間接着を阻害し、癌細胞などの分裂増殖さらに転移を抑制する作用を持っていることを示している。さらに形態学的所見から、ヨシキソールによる細胞破壊像は従来から指摘されている細胞死のうちで壊死形態とはかけ離れた形態像であり(図19参照)、自然死またはアポトーシスといわれている形態像に限りなく近いものであった(このような形態像は前述した各種細菌においても認められた)。この細片化された細胞組成物(10-100ナノメーター)の粒子状物質がマクロファージやリンパ球等のファゴサイトーシス作用を容易に受け、生体で生理的にまた自然に営まれている生命現象にこれらの粒子状物質が再利用に組み込まれることを示している。

#### <臓器組織保存効果について>

ヨシキソール4マイクロリッターを容積10ミリリッターの真空採血試験管に入れ、さらにヒト肘静脈より採血した血液5ミリリッターを直ちに先のヨシキソールが入っている真空試験管内に入れた後、静かに混和して、30分、1時間、1ヵ月にわたって室温で保存し、それぞれの時点での血液赤血球の形態変化をヨシキソールを処置しない血液赤血球の形態変化とを、透過型、ならびに走査型電子顕微鏡で検討した。ヨシキソールを処置しない場合には、30分後に凝血塊として認められ、1ヵ月後には血液赤血球の正常な形態は認められず、固まった破

壞物体として残存していた。しかしながら、ヨシキソールで処理した血液の赤血球は、フィブリンによる凝血もなく、全体として有口（口唇状）赤血球（stomatocyte）が多く、一部ピルビン酸キナーゼ欠乏症、 fosfoglycerin acid deficiency の際に出現するとされているechinocyteが認められたが、細胞膜や細胞内小器官は1ヵ月にわたって温存されていた（図20参照）。このことは、ヨシキソールで処理された血液は、室温で保管しても、血液保存することができるることを示しているとともに、他の生体の機能単位としての臓器組織保存剤として有効であることを示している。

#### ＜異種間皮膚移植による拒絶効果の抑制作用について＞

家兎背部の皮膚全層（直径3センチメーター）を移植片として雑種成犬の背部に皮膚全層移植した場合と、更に雑種成犬の背部の皮膚全層（直径3センチメーター）を移植片として家兎背部の皮膚に皮膚全層移植した場合で、それぞれ3ヵ月間にわたり移植片の生着状態を肉眼観察ならびに組織学的に観察した。まずそれぞれの移植片を生理食塩水5ミリリッターにヨシキソール10マイクロリッター（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート1、和光純薬株式会社製＜ICI社、Tween 80に相当＞、の2ミリリッターに生理食塩水88ミリリッターを加え、この溶液にヨシキソール10ミリリッターを加えた溶液を使用）を加えた処理液に約2分間浸して、それぞれのレシピエントに縫合して移植した。そして移植後3日間創部にヨシキソール10マイクロリッターを散布した。生理食塩水のみで処理した対照としての移植片は、移植後3-5日には剥離が始まり、創周辺は炎症反応と移植片の組織壞死等で充てて汚い状態であり、移植片は移植1週間後には完全にミイラ化し、10日後には完全に脱落した。3ヵ月後には移植創部はそれぞれのレシピエントの自己再生皮膚で治癒した。一方、移植片をヨシキソール溶液に浸すと、処理移植片は柔らかく厚ぼったくなり縫合針を挿入するにも非常に容易であり、移植2週間を経ても移植片は剥離脱落せず、炎症反応も抑制されていた。さらに1ヵ月後には創部は炎症性組織反応も認められず、光沢のあるコラーゲン膜またはキチン質様物質で覆われる様な外観を示し、レシピエントの皮膚との境界が判別つけられない様に治癒した（図21上段）。このことは異種間の皮膚を始めとする組織臓器移植に際して、ドナー

の組織または臓器をヨシキソールで前処理することで、移植に伴う拒絶反応を抑制することができる上に、移植組織や臓器の感染等による副次合併をも同時に抑制し、移植効果を高めることを示している。また家兎の皮膚全層（直径3センチメーター）を移植片として、この移植片を無処理のままレシピエントである犬の背部の皮膚に縫合した後、ヨシキソール（体重当たり10マイクロリッター）を1週間（1日1回）にわたり静脈内投与することで移植片の生着状態を3ヵ月以上にわたり観察した。勿論従来の抗生物質や免疫抑制剤等の薬剤の併用はしていない。移植片は拒絶反応や細菌感染を起こさずに、1ヵ月以上犬の背中に付着しており、3ヵ月後には薄膜を剥がすように移植片の表層が剥げ落ちたが、創部の皮膚には体毛の出現は認められないものの、良好な上皮形成を肉眼的ならびに組織学的に認めた（図21下段）。このようなヨシキソールの静脈内投与の処置によって、雑種成犬は処置前の状態にくらべて、全て元気になり、食欲や動作等も充てて若々しくなった。このことは、ヨシキソールの静脈内投与の処置動物の全身状態の改善は勿論のこと、移植に伴う拒絶反応を抑制することができる上に、感染をも同時に抑制し、移植効果を高めることを示している。

#### ＜血栓溶解効果について＞

血栓に対するヨシキソールの溶解効果を検討する目的で約1ミリリッターのヒトならびに犬の血液をガラス製注射器で採取した直後にペトリシャーレ（グライナー社製）上に移して、位相差顕微鏡（IMT-2、オリンパス社製）で血栓形成や連鎖形成が起こるのを確認して、視野全体が個々の赤血球として識別できないほどに血栓形成された時点でヨシキソール1マイクロリッターを試料に添加して、その形成されていた血栓の溶解過程を顕微鏡下に観察すると共に、カラービデオカメラ（CCD-IRIS、ソニー社製）を介して録画収録して、自作の動態画像解析装置でその流体化現象を解析検討した。ヨシキソールを添加すると直ちに一塊と成っていた血栓はその形成過程とまったく逆の過程を経て個々の血球に個別化していき、もともとの形態を取り戻しながら血栓部から離散するのが驚異的に認められ、個々の赤血球は膨長破裂破壊によつて溶血することも認められず、個々の位置は他の血球の位置を邪魔せずに一定の秩序の上で常に動いている状態を示した（図22参照）。この過程を顕微鏡下での観察や動的画像処理で

解析すると、固体の液状化現象またはゲル化現象と同様に散逸構造体としての挙動を示していた。このことは、非ニュートン的物性特性の代表的な1例である血液または血清の中で、血栓形成を熱力学的に解釈できることを示しているとともに、固体化して本来の血液としての生理学的役割（流動特性）が傷害される状態である循環障害をヨシキソールが改善する可能性を示しているだけでなく、ヨシキソールは血栓形成の抑制剤または阻害剤のみならず血栓溶解剤としても応用できることを示した成績である。

#### ＜代謝改善効果について＞

ヨシキソールの血液内の血液化学成分と血球成分の変化についてヨシキソールの経口投与による代謝改善効果を検討するために、ビーグル犬に体重当たり10マイクロリッターのヨシキソールを100グラムのドッグフード（ペットフード公正取引協議会の基準を満たした総合栄養食”ドッグフード<ビーフ>”ニュージランド産、輸入元ダイエー）に混和して飼料として与えた。経口投与を1週間続け、投与前ならびに投与1日後、3日後、投与中止1日後、7日後の赤血球数、白血球数、血小板数さらに血清中の総蛋白（ビューレット法）、アルブミン（BCG法）、尿素窒素（GLDH-UV法）、クレアチニン（酵素法）、グルコース（GDH法）、総ビリルビン（酵素法）、GOTとGPT（JSCC準拠法）、TTTとZTT（肝機能研究班標準操作法）、コリンエステラーゼ（DMBT法）、総コレステロール（PDO酵素法）、トリグリセリド（PDO酵素法）、尿酸（ウリカーゼPDO法）、血清鉄（ニトロソPSAP法）、クレアチニンフオスフォカイネース（SCC準拠法）、ナトリウム、カリウムとクロール（ISE希釈法）、無機リン（酵素-UV法）、さらにカルシウム（OCPG法）の測定を行った。その結果、赤血球数、白血球数、血小板数には何らの変化を認められなかった。また総ビリルビン、GOT、GPT、TTT、ZTT、コリンエステラーゼ、血清鉄、ナトリウム、カリウムとクロール、無機リン、さらにカルシウムには何らの変化を認められなかった。総蛋白はヨシキソール投与3日後に上昇し投与中止1週間後には無処置群と同様なレベルになっており、アルブミンは変化ないものの（図23参照）、アルブミン／グロブリン比は投与3日後には上昇しており（図24上段参照）、グロブリンの産成が推定された。また対照群で

の血糖値は飼料摂取3日後に15%の増加を示したが、ヨシキソール投与群では血糖の上昇が認められず、また投与中止1週間後にもリバウンドは出現しなかった（図24下段参照）。総コレステロールやトリグリセリドは対照群とヨシキソール投与群で差は認められなかった（図25参照）。しかし、残余窒素やクレアチニンは投与1日後より低値（対照の70-80%）を示し（図26参照）、尿酸も低い値を投与期間中維持していた。さらにクレアチニンfosフォカイネスは低下し（図27参照）、 $\gamma$ -GPT、GOT、GPT等の酵素も低下した。またTTTやZTT等に異常値を示すことがなかった。このヨシキソール投与経過中さらに投与後1週間の間に、何らの異常行動や下痢、嘔吐、血便等も認められず、体重の減少も食欲低下も認められなかった。またビーグル犬に体重当たり3マイクロリッターのヨシキソールを1ヵ月にわたり投与して、そして3ヵ月にわたり観察しても、時間的な遅れや程度の差があるにもかかわらず、同様な効果を得ることができた。この成績は、ヨシキソールの経口投与によって、糖質、脂質、蛋白質等の栄養や代謝を改善させる効果が経口的によっても期待でき、糖尿病、腎臓病、肝臓病や低蛋白血症等の治療薬として応用できることは勿論のこと、細胞機能保護剤としても応用できることを示した成績である。

#### ＜皮膚の柔軟化効果について＞

家兎や犬の皮膚全層を生理食塩水5ミリリッターにヨシキソール10マイクロリッター（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート1、和光純薬株式会社製＜ICI社、Tween80に相当＞、の2ミリリッターに生理食塩水88ミリリッターを加え、この溶液にヨシキソール10ミリリッターを加えた溶液を使用）を加えた処理液に約1-2分間浸すると、処理皮膚片は湿潤でかつ柔らかく厚ぼったくなり、容易に針を挿入貫通することができ、組織学的にもそれぞれの構造破壊は認められず、対照の生理食塩水の場合に比べて処理した皮膚ではヘマトキシリンエオシン染色で組織がより新鮮な材料から作成した標本であるがごとくに観察された。また、一ヵ月間、4℃の冷蔵保存や20℃の冷凍保存解凍においても同じような所見を示した。この成績は、ヨシキソールが皮膚等の繊維構造を多く持つ組織や物質の柔軟化剤として応用が可能であることや、臓器保存剤としても利用できることを示している。

## &lt;精子鞭毛運動に対する抑制効果について&gt;

精子の鞭毛運動に対するヨシキソールの効果を検討する目的で液体窒素保存された和牛種牛の精子（種雄牛名号：新守秀＜登録番号、全和黒第1114号、ロット番号84Y28＞）を摂氏35度の微温解凍し、解凍後その約1ミリリッターをペトリシャーレ（グライナー社製）上に移して、位相差顕微鏡（IMT-2、オリンパス社製）で鞭毛運動の変化を観察すると共に、カラービデオカメラ（CCD-IRIS、ソニー社製）を介して録画収録して、自作の動態画像解析装置で鞭毛運動の波動周期や精子の運動方向とスピード等を解析検討した。正常な精子では規則正しい鞭毛の動きにより、頭部は目的の方向に毎秒0.3-1.5マイクロメーターの速度で移動する一方、ヨシキソール1マイクロリッターを添加すると、直ちに鞭毛運動は停止し精子の移動速度はゼロになった。この際、鞭毛運動は停止しているものの頭部は中心体を支点とした回転運動が数十秒間みとめられるが、この回転速度も時間の経過と共に徐々に減速して停止した。この成績は、ヨシキソールが精子の鞭毛運動に関わる物性機能特性（アクチン等の収縮蛋白やエネルギー源であるATPの加水分解反応等）に強く関わり、原核生物や真核生物の動きと情報伝達、更に生命体の本質である動的挙動に大きく関係していることを示している。また、これらの細胞運動に関しては、運動のもととなるタンパク質が集合して微細な線維や微小な管を構成していることから、ヨシキソールによるこの精子の形態学的变化を透過型（日本電子社製、JEM1200, EXII）、ならびに走査型（日本電子社製、JSM-6000F）電子顕微鏡で検討した。正常の鞭毛では9+2の基本構造から成り立つ外側を細胞膜で囲まれ、内部に運動に関する構造体である軸糸がみとめられ、軸糸は、主に中心部にある二本の管（中心対）と、周辺部にある九本の二重の管（周辺小管）より整然となっており、表面構造では運動に関与していた部分には表面平滑で整然としたドーナツ状のリング形成を作っているのが観察された。しかし、ヨシキソールを処理した精子では、精子の全体形態には特別な変化が認められないが倍率を拡大して鞭毛の表面構造を観察すると10-30ナノメーターの粒子が噴出するよう付着しており、運動に関与していた部分と思われる部位にはドーナツ状のリング形成は認められずに、先の微小粒子の付着が顕著であった（図28参照）。ま

た鞭毛の透過型電子顕微鏡での観察では基本的な纖維構築単位像を維持している一方、表面の纖維を取り囲む膜の連続性の欠如やそれぞれの纖維構築単位の内部には纖維単位（筋原纖維等）の規則的な配列構造は認められず、高密度な凝集構造の出現を認めた（図29参照）。また、精子の頭部の表面構造や内部構造には鞭毛で認めた程の著しい形態変化は認められなかった。このような成績は、アクチンやチュブリン等のダイマー化に細胞骨格としての役割（ガン化、転移、細胞死等）に関心が持たれている現状のなかで、精子の運動性を制御抑制することができる避妊剤としての応用は勿論のこと、例えば原核生物の細菌増殖の抑制剤、抗菌剤、真核生物に対する抗ガン剤等への応用を支持する成績である。また細胞接着や生命体の形態形成ならびにそれぞれの生命現象（免疫応答も含まれる）に関係している重合反応系を基盤とする機能発現効果の抑制剤または制御剤としても応用できることを示している。

#### ＜高分子の物性特性変換効果について＞

高分子の物性特性（ツヤや光沢の変化、鋳型形成での境界の正確性、表面の平滑性や均一性、透明性、きめ細かさ、量の変化）等にヨシキソールがどのように作用するかを、下記のそれぞれの物質100グラム当たり100マイクロリットラーのヨシキソールを加えて、水槽内で溶解するまで加温処理し、それぞれの溶解液を歯科治療でカリエスの充填歯型模型に注いで冷却し固形になった状態で鋳型から取りだし、2-5倍の拡大ルーペで観察した。下記に示す物質でヨシキソールを添加した全ては、添加しない物にくらべて融点の低下が認められた。オクタデカノール（和光純薬工業、大阪）ではツヤや光沢がよくなり、境界も鮮明になった。ステアリン酸（和光純薬工業、大阪）では表面の平滑さやきめ細かさ更に透明性の出現が特徴であり、ラウリン酸（和光純薬工業、大阪）では滑らかさや透明性の出現、ドデカノール（ラウリルアルコール）（和光純薬工業、大阪）では著しく溶けやすくなり室温で鋳造形態を維持することができなかった。バルミチン酸（和光純薬工業、大阪）ではソフト感が出現し、ミリスチン酸（和光純薬工業、大阪）では境界鮮明性や均一性がまたテトラデカノール（ミリスチルアルコール）（和光純薬工業、大阪）でも同様であった。ヘキサデカノール（和光純薬工業、大阪）ではきめ細かさや透明性が低下したのが特徴である。デカン酸（

和光純薬工業、大阪) では光沢性や境界鮮明性は出現するものの表面は小さな隆起で粗いことが認められた。ポリエチレングリコール 1000 (和光純薬工業、大阪) では境界鮮明性や平滑性が悪くなり、ポリエチレングリコール 1540 (和光純薬工業、大阪) では平滑性や均一性さらに透明性が良くなり、ポリエチレングリコール 2000 (和光純薬工業、大阪) 、ポリエチレングリコール 4000 (和光純薬工業、大阪) 、ポリエチレングリコール 6000 (和光純薬工業、大阪) ではきめ細かさ、透明性や膨張性の増強効果が認められた。さらに、N-イソプロピルアクリラマイド (ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製) では光沢性、境界鮮明性、表面の均一性、透明性やきめ細かさが認められた。また高分子ポリマーに対するヨシキソールの効果を検討するために、具体的例の1つとしてアクリレート系ポリマー、すなわちラウリルメタクリレート 471 、メチルメタクリレート 48 、エチルメタクリレート 126 、イソブチルメタクリレート 140 、ブチルメタクリレート 320 の標準品 (ポリマーキット、アクリレート標準品 18336-9 、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製) を用いて室温で観察した。それぞれのアクリレート系高分子 1 グラムに対して 150 マイクロリッターのヨシキソールを添加すると、全ての物質は液状そしてガラス様に透明になり粉状や結晶状構造は消失し、均一な物質に変化した。更に 100 マイクロリッターのヨシキソールを追加すると直ちにラウリルメタクリレート 471 では流動性が増加し、2週間後には流動粘着性が出現し、1ヶ月後にはヨシキソールを添加しない場合にはその量が減少しているのに対して、ヨシキソールを添加処理した群では液体成分と半透明の固体とに分離しているのが観察された。メチルメタクリレート 48 では追加後直ちにサラサラの粉状状態が消失し均一な餅状で流動性が増加して、2週間後には透明なペースト状になり、管壁に付着しており、1ヶ月後にはその量が増加していた。エチルメタクリレート 126 でもヨシキソールの追加後直ちにサラサラの粉状が消失し、塊状で粘着性が出現し、2週間後にはペースト状になり管壁に付着しており、1ヶ月後にはさらに透明性は増加していた。イソブチルメタクリレート 140 でもサラサラの粉状が消失し、塊状透明性で粘着性が出現し、2週間後には更に粘稠性が増加し、ペースト状になり管壁に付着したものは透明であるが下層の未反応部分では

処理前の粉状状態での色調を持っていた。ブチルメタクリレート320では粉状状態が消失し、塊状透明性で粘着性の増加が出現し、ペースト状に管壁に付着して、2週間後にはその付着状態により透明性の差があるものの、透明部分はガラス状の透明性を持っており、1ヵ月後には粘着性は少なく透明性で均一な1塊のガラス様物質に変化し、その量も増加していた。

さらに別のアクリレート系高分子すなわちポリ2-エチルヘキシルアクリレート、ポリメチルアクリレート、ポリオクタデシルアクリレート、ポリエチルアクリレート、ポリブチルアクリレートの標準品（ポリマーキット、ポリアクリレート標準品18338-5、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）のそれぞれ500ミリグラムを用いて、200マイクロリッターのヨシキソールを室温で添加した際の物性特性の変化を観察した。ポリ2-エチルヘキシルアクリレートではヨシキソールの添加後直ちに流動性の増加が起り、しかし色調は変わらなかった。2週間後には流動性はさらに増加しており、容量も増加して光の屈折性も変化しており、1ヵ月後には流動性はさらに増加しており、容量も倍近くに増加していた。ポリメチルアクリレートでも流動性の増加や容積増加を認め、光透過性もよくなり、1ヵ月後には流動性はさらに増強しており、容量も2-3倍近く増加していた。ポリオクタデシルアクリレートではサラサラの粉状状態が消失し均一な塊状になった。ポリエチルアクリレートでは著しく流動性が増加し液体状になるとともに容量が著しく増加し、1ヵ月後においては流動性はさらに増加し、容量も更に3倍近く増加した。ポリブチルアクリレートでもヨシキソールの添加によって流動性は増加し、2週間後にはさらに流動性が増加し液体の様になるとともに1ヵ月後には流動性の増強と同時に容量も更に2-3倍近く増加していた。また別の高分子すなわちポリジメチルシロキサン、ポリビニルアセテート、ポリメチルメタクリレート、ポリビニールクロライド、ポリカーボネイトレジンの標準品（ポリマーキット18337-7、ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）のそれぞれ500ミリグラムを用いて、200マイクロリッターのヨシキソールを室温で添加した際の物性特性の変化を観察した。ポリジメチルシロキサンにヨシキソールを添加した直後には液状の上澄みとして混合するのが難かしかったが、2週間後には流動性の増加と容積の増加が

認められ、1ヵ月後にはさらに粘性が増加しており、量も増加していたが光透過は低下していた。ポリビニールアセテートにおいても粘着性が増加し、管壁に付着するようになり下方に液体成分が認められたが、2週間後には液体成分は消失し透明な粘着性の溶液になり透明性の増強が認められ、更に1ヵ月後においては透明性は究めて一定した状態になった。ポリメチルメタクリレートではヨシキソールの添加後直ちに均一な塊状の透明を持った状態になるが、1ヵ月後には結晶性で疊りガラス状であった。ポリビニルクロライドでは、サラサラの粉状状態が消失し細かな不均一な塊状になったが、室温放置で著しい変化は認めなかった。ポリカーボネイトレジンでは、ヨシキソールの添加後直ちにサラサラの粒状が消失し、粘着性が出現し、2週間後には透明性は低下し、疊りガラス状で反射光線は認められなかったが、1ヵ月後には量が多くなっているのが観察された。またN-イソプロピルアクリラマイド（ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）200ミリグラムにヨシキソール100マイクロリッターを加えると、直後には砂糖が水に浸るようにヨシキソールが結晶物に浸透して、2-3分後には発熱や気体発生をともなわずに下層より透明感のある物質形成が始まり、添加4時間後にはシャーベット状になり、2週間後の観察では透き通る感じはないものの疊りガラス状であった。

また、別のポリエチレン系高分子としてポリエチレングリコールフェニールエーテルアクリレート（ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）、ポリエチレン125,000（ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）、さらにポリエチレン低密度（ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製）のそれぞれ200ミリグラムにヨシキソール100マイクロリッターを添加して室温で観察した。ポリエチレングリコールフェニールエーテルアクリレートでは添加直後に流動性の増加を認め、時間が立つにつれて量が増加し光透過性も増強するのが観察された。またポリエチレン125,000では粒同士の接着が始まり、2週間後には粒の形状は残っているものの各々が接着しているのが観察された。さらに、ポリエチレン低密度ではサラサラ状態から粒子単位が大きくなった。またポリスチレン系の高分子に対するヨシキソールの効果を検討する目的で、ポリスチレン45,000（ウィスコンシン州ミルウォーキーのア

ルドリッヂ社製)、ポリスチレン280,000(ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製)、ポリスチレン標準(ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製)200ミリグラムを用いて検討した。ポリスチレン45,000にヨシキソール100マイクロリッターを添加すると、ポリスチレン45,000のサラサラした粒状が消失し粘着性が出現してガラス状の透明物質になり、結晶構造は認められず、1ヵ月を経ても同様な状態であった。ポリスチレン280,000でもサラサラの粒状が消失し粘着性の出現とともに粒子構造はなくなり、ガラス状で光透過性は究めて良くなり、透明ガラス様になり、1ヵ月後にも同様であった。ポリスチレン標準においても同じような物性変化が認められた。また水酸化ポリビニールアルコール(ウィスコンシン州ミルウォーキーのアルドリッヂ社製)200ミリグラムにヨシキソール100マイクロリッターを添加するとサラサラの粉状から細かな不均一な壊れやすい塊状になり、時間が経過すると塊状性がなくなり再びサラサラの粉状になったが、管壁に付着しやすい状態を示した。このような成績はヨシキソールが高分子の物性特性を改善し、高分子の構造によって発現する機能を改質改善することができることを示している。

また上記の検討では主に主観的マクロ的観察で記載されているので、それぞれの高分子の物性変化のミクロ的観察結果を更に検討してマクロ的観察の妥当性を検討した。高分子の物性変化には示差走査熱量計(DSC-50、島津製作所製)で検討した。示差走査熱量計では基準物質(今回の測定はアルミナを使用した)からの温度偏差 $\Delta T$ の信号を時間または試料温度に対して曲線表示するものであり、ベースラインとピークで囲まれた部分の面積は融解に必要とした熱エネルギーに比例する。すなわち、定圧条件では試料に供給された熱エネルギーは試料のエンタルピーの増加量と一致するので、試料の融解や結晶の1次相転移等の場合のように温度に対するエンタルピーの不連続的変化を伴う物性変化現象は、試料のエンタルピーの減少効果(言い替えれば試料の定容熱容量の減少や圧縮率の低下等)が下向きのピークとして表示され、ピーク面積はエンタルピーの跳躍量と考えられる。ステアリン酸、ラウリン酸での示差走査熱量計の熱容量変化には何らの変化も認められず、ミリスチン酸やバルミチン酸(100グラムあたりヨ

シキソール 100 マイクロリッター、図 30 参照) ではわずかな融点の低下が認められたが熱容量的には大きな変化が認められなかった。一方、ポリエチレングリコール 1000 (100 グラムあたりヨシキソール 100 マイクロリッター) では対照での 20-60°C のエンタルピーの減少反応がヨシキソールの添加で消失し、さらに 120-160°C の間で熱量変化がエンタルピーの減少反応になる相が認められた (図 31 参照)。ポリエチレングリコール 4000 では融点の低下を認めた。ポリスチレン 280,000 (200 ミリグラムにヨシキソール 100 マイクロリッター) ではヨシキソールを添加することで 30°C 前後から 280°C 前後においてエンタルピーの減少反応相が出現した (図 32 参照)。メチルメタクリレート (500 ミリグラムにヨシキソール 200 マイクロリッター) では融点は変わらないが 230°C から 340°C 前後においてヨシキソールを処理するとエンタルピーの減少反応が出現し、エチルメタクリレート (500 ミリグラムにヨシキソール 200 マイクロリッター) では全体としてヨシキソールの処置によりエンタルピー増加ならびにエンタルピーの減少反応が抑制され (図 33 参照)、イソブチルメタクリレート (500 ミリグラムにヨシキソール 200 マイクロリッター) でも 60°C-250°C 前後でのエンタルピー増加反応に 2 つのピークが新たに出現し 320°C 前後の最大エンタルピー増加反応の抑制を認め、その他のラウリルメタクリレート、ポリメチルアクリレート等のアクリレート系高分子でも相転移現象がヨシキソールの処置により出現した。さらにポリビニルクロライド (500 ミリグラムにヨシキソール 200 マイクロリッター) では 300°C-380°C 前後でのエンタルピーの減少反応が対照に比べてヨシキソールの処置により約 2 倍になった (図 34 参照)。またポリエチレングリコール 400 (100 グラムあたりヨシキソール 100 マイクロリッター) では 44°C 前後から 50°C 前後にエンタルピー増加反応を示す新たなピークが発生し、さらにポリメチルアクリレート (500 ミリグラムにヨシキソール 200 マイクロリッター) では約 60°C から 360°C の領域でのエンタルピー増加反応がヨシキソールの添加によって抑制された (図 35 参照)。

またポリビニルクロライドの膨張性を熱機械分析装置 (TMA-50、島津製作所) で検討したところ、無処置では 315°C 前後で体積の増加反応が認めら

れた一方、ヨシキソールを処置したポリビニールクロライド（500ミリグラムにヨシキソール200マイクロリッター）では増加反応が消失し圧縮率の減少が認められた（図36参照）。このような成績から、ヨシキソールは分子や高分子の持っている物性特性、特に熱力学的な特性（例えばエネルギー蓄積容量や内部エネルギー状態、エントロピーの変化等による構造変化等）を改善することができる能力をもっており、分子や高分子の構造によって発現する機能特性をも改質改善することができるこことを示していると言える。

＜塩基対の新規合成二量体分子量変化に対する効果＞

DNAあるいはRNA合成装置（392-25型、パーキンエルマー社製）を用いて7塩基配列（CTTCGGA）ならびに（CTTCGGG）の新規合成二量体（5' >CTTCGGACTTCGGA<3'）ならびに（5' >CTTCGGGCTTCGGG<3'）を合成し、その二量体の分子量の変化に対するヨシキソールの効果を検討した。このペレットを50マイクロリッターのトリスEDTAに溶解し、100倍希釈でOD260を測定してさらにトリスEDTAと蒸留水で濃度を均一（5ナノグラム/マイクロリッター）にした。そして、調整した合成二量体4マイクロリッターにP32で標識した4マイクロリッターのATPで二量体の5'末端標識して、さらに1マイクロリッターのポリヌクレオキナーゼ（Takara、東京）を加えて、37℃で30分間、5分間70℃の加温したのち、45マイクロリッターのトリスEDTA、20マイクロリッターのトリスEDTA、1マイクロリッターのグリコーゲンさらに190マイクロリッターの冷エタノールを加えて混和し、16、000回転10分間の遠沈して、その上清を捨ててペレットを乾燥させた。再び50マイクロリッターのトリスEDTAに溶解して、その1マイクロリッターの放射活性のある溶液を尿素15グラム、アクリラマイド5.7グラム、ビスアクリラマイド0.3グラム、トリスボレートEDTA3ミリリッター、10%アンモニウムバーサルフェイト0.1ミリリッター、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン15マイクロリッターを蒸留水に混ぜて計30ミリリッターにして20%ゲルを作成して、10ワット定電圧で電気泳動して、フィルム上に感光させた。上述の最終トリスEDTAで溶解した2マイクロリッターに2マイクロリッターのヨシキソールを添加し

たものと対照として2マイクロリッターの蒸留水を添加したものにそれぞれ停止液6マイクロリッターを加えて比較検討した。ヨシキソールを添加処理した合成二量体の分子量の変化は無処置のものとに差異を認めなかった(図37参照)。このことは、ヨシキソールが少なくとも新規合成二量体(5' > CTTCGGA CTTCGGA < 3')や(5' > CTTCGGGCTTCGGG < 3')の分子量の変化すなわち一次構造を変えるものではないことを示している。

<塩基対の新規合成二量体のDNA鑄型に対するPCR効果>

上記の7塩基配列(CTTCGGG)の新規合成二量体(5' > CTTCGGG GCTTCGGG < 3')をプライマーとして、ヘビ(青大将、blue-green snake、長野県松本市捕獲)のDNAを抽出し、それを鑄型としたPCRに対するヨシキソールの効果を検討した。PCR反応に使用した機器はPERKIN ELMER CETUS社製のDNA thermal cycler(PJ-2000)を用いた。5マイクロリッターのプライマー(100ピコモル/マイクロリッター)にヨシキソール5マイクロリッターを添加したもの(P+)と無添加のもの(P-)の2種類、5マイクロリッターのヘビDNA(500ナノグラム/マイクロリッター)にヨシキソール5マイクロリッターを添加したもの(D+)と無添加のもの(D-)の2種類、1マイクロリッターのポリメラーゼ酵素(Recombinant Taq DNA Polymerase, No. R001A, 宝酒造株式会社、大津市: 5単位/マイクロリッター)にヨシキソール1マイクロリッターを添加したもの(Pm+)と無添加のもの(Pm-)の2種類をそれぞれ作成し、10分間室温放置のちに蒸留水で希釈しプライマー溶液を10ピコモル/マイクロリッター、DNA溶液を50ナノグラム/マイクロリッター、ポリメラーゼ酵素溶液を0.5単位/マイクロリッターに調節して下記の組み合わせの準備をした。PCRに際しては上記の希釈した5ミリリッターのプライマー溶液、5ミリリッターのDNA溶液、0.25マイクロリッターのポリメラーゼ酵素溶液に5マイクロリッターのPCR反応用バッファー液と4マイクロリッターのdNTP混合液を加えて、さらに蒸留水を加えて総量が50マイクロリッターに調整したものを用いた。組み合わせは、対照として何れにもヨシキソールが添加されていないもの(P-、D-、Pm-)、ブ

ライマーのみがヨシキソールで処理されているもの (P+、D-、Pm-)、D NAのみがヨシキソールで処理されているもの (P-、D+、Pm-)、ポリメラーゼ酵素のみがヨシキソールで処理されているもの (P-、D-、Pm+) さらにこの P-、D-、Pm+ の系列でポリメラーゼ酵素溶液に対するヨシキソールの割合を 100 倍に增量した P-、D-、Pm+A の 5 組で c DNA 合成量を PCR 法で増幅し測定した。全て無処置の P-、D-、Pm- では 0.5-1.2 kb の分子量前後の範囲で 4 つのバンドが発現するのが確認され、また P+、D-、Pm- や P-、D+、Pm- でも P-、D-、Pm- と何らの変化を認められなかった一方、P-、D-、Pm+ ではバンドの発現が抑制され 4 つのバンドのうち最低分子量域の 1 つのバンドがわずかに発現するのみであり、P-、D-、Pm+A では何らの発現は認められなかった (図 38 参照)。この成績は、多くの塩基配列から成り立つ DNA 鑄型に対応して発現する塩基配列の転写増幅に関するポリメラーゼ酵素の機能発現をヨシキソールが抑制阻止することを示している。ここで例示した新規合成二量体 (5' > CTT CGGGCTTCGG G < 3') であるプライマー、ヘビ DNA やポリメラーゼ酵素によって、本発明の請求項 1 ~ 11 に記載した分子機能発現抑制効果が制約を受けるものでないことは言うまでもないことがある。

＜色素分子の吸光度波長の変化または変調に対するヨシキソールの効果＞

色素分子であるエバンスブルーの波長の変化または変調に対するヨシキソールの効果を検討するために、エバンスブルー (和光純薬工業、大阪)、エチジウムプロマイド (MOLECULAR PROBES INC.、米国) さらにエオシン-5-イオドアセタマイド (MOLECULAR PROBES INC.、米国) を用いて検討した。エバンスブルーの 1 モル溶液 1 ミリリッター、エチジウムプロマイド溶液 (10 ミリグラム/ミリリッター) の 1 ミリリッター、エオシン-5-イオドアセタマイド溶液 (10 ミリグラム/ミリリッター) に 10 マイクロリッターのヨシキソールの 1 ミリリッターを添加して分光光度計 (BIO SPECTRO、ベックマン社製) で吸光度を測定した。それぞれの色素が持っている基本的な波長域はヨシキソールの無添加または添加にかかわらずその基本的なピーク波長はもとより質的量的にも変化を認めなかつたが、260 ナノ

メーター前後以下の波長域は大きく変化した。特にエチジウムプロマイドではヨシキソールの添加によって、無添加では透明な暗紅色から透明性が低下し恰も熟した桃の果皮のような白紅色に近くなることが肉眼的にも観察された。この場合の分光光度測定では270-200ナノメーターの波長域で質的に大きな差が認められた(図39参照)。このことは、ヨシキソールが色素の波長域を変調することができることを示している。

#### <界面活性剤に対する効果>

また、界面活性剤にアルキルエーテル硫酸エステルナトリウム、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等で構成され、市販されている台所用洗剤(例えば商品名チャーミング、株式会社ライオン:商品名ナテラ、株式会社ライオン:商品名モア、株式会社花王)やラウリル硫酸塩、パラベン、セタノール、エデト酸塩、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸塩等から構成されている洗髪用シャンプー(例えば商品名パンテーン、株式会社マックスファクター:商品名ラックススタイリング、株式会社日本リーバー:エッセンシャルスタイリング、株式会社花王)のそれぞれ20ミリリッターに50マイクロリッターのヨシキソールを添加して、その効果を検討した。ヨシキソールを添加したそれぞれの洗剤やシャンプーは泡立ちが良くなり、サラサラ感が出現し、気泡もきめ細かであり、色調の鮮やかになり、油性の汚れを簡単に水洗することができる上に、水洗に必要な水量も控めて少なくて十分洗浄することができた。さらにヨシキソールを添加したそれぞれの洗剤やシャンプーの外観には大きな差を認めないにもかかわらず、それぞれの洗剤やシャンプーの粘度を30℃の条件で粘度計(ビスマトロンV.E.A-L、芝浦システム社製)を用いて計測したところ、いずれの検査試料も添加しない場合に比べて低下していた(表1参照)。また、ズリ速度-ズリ応力関係も添加によって減少した。このことは既に市販されている洗剤やシャンプー等にヨシキソールを添加することによっても、洗剤やシャンプー等の界面活性効果やその性状を改善することができることを示している。

表 1

各洗剤にヨシキソールの添加前後の粘度の変化 (単位 c p)

	モア	チャーミング	ナテラ
前	66.9	62.2	70.2
後	62.9	53.3	63.5

## &lt;脂肪酸等に対する効果&gt;

ラウリン酸（和光純薬株式会社、大阪）の5グラム、ミチスチン酸（和光純薬株式会社、大阪）の5グラム、パルミチン酸（和光純薬株式会社、大阪）の5グラム、ステアリン酸（和光純薬株式会社、大阪）の5グラム、オレイン酸（和光純薬株式会社、大阪）の1グラム、リノール酸（和光純薬株式会社、大阪）の1グラムを1規定の水酸化ナトリウム溶液50ミリリッターを加えることで（中和法）石鹼様物質を作成して、ヨシキソールを添加した場合の効果を検討した。ヨシキソール50マイクロリッターを添加して作成した石鹼様物質は無添加の物に比べて、気泡性、洗浄性も良く粘着感も少なく、さらに6ヵ月以上室内放置しても褐色変化を示さなかった。このことは、ヨシキソールが植物油、動物油さらに脂肪酸等から作成される石鹼等の酸化防止剤として役立つのは勿論のこと、任意に計画作成される石鹼等の特性を改善または改良することができる事を示している。

## &lt;急性、慢性毒性について&gt;

ヨシキソール50マイクロリッター/キログラムを1ミリリッターの20%グルコース溶液で混和したものを、無麻酔の状態の哺乳動物（ウサギ、イヌ）の静脈内に投与した。投与直後から1-2分にわたり一過性の呼吸数の増加と血圧の上昇、心拍数の増加さらに四肢の活発な動き（痙攣ではない）を認めた。しかし

、その後2時間にわたて呼吸数の増加と血圧の上昇が継続しているものの、行動異常は認められなかった。血液検査では、高色素性貧血が投与3日後に最大になり、その後1週間後には正常に回復した。血小板数には変化が認められず、白血球数は投与3日後に増加したが、1週間後には正常に回復した。これらの動物を1ヶ月にわたって観察したが、何らの異常行動も認められなかった。1ヶ月後に麻酔した後、塩化カリウムで屠殺し、重要臓器の病理検査をしたが、肉眼的にも、光学顕微鏡観察でも異常はなかった。この成績は、ヨシキソールの作用が *in vivo*の状態で極めて低毒性で生体では副作用が少なく、単独静脈内投与しても、その安全性が確認された。

また、上記のヨシキソールのそれぞれの作用の全ての検討項目について、一般式(1のb)で示した置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6または一般式(3のb)で示した置換基R3、R4、R5、R6が全て水素である化学物質(4、4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン)の効果を、それについて検討したところ、この物質も上に示したヨシキソールと同様な多次元構造によって発現する機能の制御、抑制ならびに阻止作用を示したが、ヨシキソールの上記効果と質的に同じ程度の効果を得るのに高濃度を必要とした。すなわち、ヨシキソールの濃度に比べて、4、4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンの濃度は、生物学的試料において約30-100倍、無生物の低分子や高分子試料では約10-50倍の量が必要であった。

#### <作用の要約と一義的作用機序ならびにその意義について>

本発明の効果や作用について、具体的な例であるヨシキソールについて説明したが、前述したように、ここで示した実施例によって、本発明が制約を受けるものではない。本発明では分子レベルから生体全体にわたる広範囲の具体的な作用効果について説明した。その科学的根拠について、それぞれの文献を例示することは、本出願の記載範囲を遙かに逸脱しているので、次の2つを科学的に既知事項の参考として示しておく。<文献1>Bern and Levy 著、Physiology, Sanders Publishing Inc. : <文献2> Alberts, Ray, Lewis, Raff, Roberts and Watson, The Molecular Biology of the CELL, Garland Publishing Inc. :

本発明の意義としては、分子レベルでの反応様式、ならびに分子から構築され

る高分子物質が作り出す多次元構造によって発現する機能の修飾、更に分子から構築される高分子物質の持っている多次元構造によって発現する生物学的機能の阻害ならびに機能変化を起こすことが可能なことを、具体例を持って初めて示した点である。また生物体に対しては、それぞれの種によって進化論的に決定されて外界との共存生存のために構築された、細胞膜の種特異性をもった多次元構造によって発現する機能の抑制ならびに阻止作用ができるなどを本発明で示した意義は大きく、またその機序を分子軌道論で理解できることを示した科学史的意義は大きい。加えて、その実用的意義は、本明細書で示した如くである。更に本発明の社会的意義は、その効果は勿論のこと、本発明で示した物質が構造化学的に極めて単純な物質であり、人類にとって利するものか否かを、予め既知の分子軌道法など（孤立反応体近似の方法等）を用いて、その効果を予測することができる。例えば、高分子構造物から成り立っている口過性病原性微生物であるウイルス、なかんずく現在世界的な問題であるHIV感染症などに対する有効性については、分子生物学的な既知の科学的事実や本発明の実施例から十分予測出来ることである。また医薬品の相互作用、併用薬剤との副作用発生の予測、生態系を考慮した耐性菌の出現の早期予測とその予防措置を事前に予測することが可能であるのみならず、地球環境を含めた人と自然の共存の在り方などについても本発明が内包しているので、人類社会の永遠の幸福と平和的共存のために、敢えて本発明の意義を記載した。

本発明で記載した請求項1から請求項46までの事項を理解する上で必要と思われる論理的説明の概略を、生命体に対する効果と無生物としての物質としての作用とに区別しながら、本明細書でも示したように両者に共通する作用機序について記載する。しかしながら、この記載によって本発明が何ら制約を受けるものではないことは言うまでも無いことである。

すなわち、本発明の作用機序を熱力学的にさらに分子軌道論的に解釈することで、本発明の効果や作用を一義的に説明することが可能である。それぞれの分子はコンフィギュレーション、コンフォメーションや分子軌道を持っており、電子分布に応じた空間領域があり、それに基づくエネルギー状態で分子それ自身の構造、物理化学特性や別の分子との結合等の相互作用や反応速度が波動方程式やフロ

ンティヤ軌道理論で説明出来ることは周知のことである（参考文献：有機電子論解説、第4版、井本稔著、東京化学同人、1990年；フロンティア軌道法入門、フレミング著、福井謙一監修、竹内友田訳、講談社、1992年；分子軌道法をどう理解するか、第2版、吉田政幸著、東京化学同人、1992年）。そして、それぞれの分子の有機化学における有機電子論、分子軌道論や量子論に立脚して多くの化学反応の理論説明がなされてきている。例えば、ウッドワード-ホフマン則等もその一例である。

一般的に原子核から離れていくにつれて電子の存在密度が変化し、山の一番高いところに相当する距離は電子がもっとも多く存在する場所（平衡距離）である。また一般に電子雲すなわち電子が広がることができる場所での存在確率は、エネルギーにしたがって決定され、これが量子論として体系づけられてきている論理構築である。混成軌道の一例としてのCとHとの結合（共有結合）ではCとHがオーバーラップすることができれば2個の電子はCとHに共有され、スピンを逆にして2個の電子が一つの結合を形成すると、オーバーラッピングエネルギー等のエネルギーを大量に放出するために、それ自身が持っている内部エネルギーが小さくなり安定化する。所謂、結合エネルギーが発生することである。逆にC-H結合を分裂させて元の原子同士に分けるためには、この結合エネルギーを新しく何らかの方法で加えなければならない。また分子には安定な軌道から不安定な軌道まで、それぞれ量子化された（ということは不連続で、一定の軌道エネルギーをもつということだが）軌道があり、安定なものから順に二つずつの電子がスピンを逆にして軌道内にはいって行くことが知られている。分子軌道のオーバーラップに関しては（+）と（-）の位相（Phase）があり、位相が同符号のもののみ重なりあうことができ、すなわち安定化する。逆に位相が（+）と（-）に異なるれば、重なり合うことができずには相互に反発して不安定化することも良く知られている。これが所謂、分子軌道論の根幹である。また水素イオンはH<sup>+</sup>として表記されるが、H<sup>+</sup>はプロトンすなわち陽子そのものであり、素粒子が単独でビーカー等の容器の中に存在することができるはずがなく、大変不安定な物であることも基本的知識であるにもかかわらず、意外に生命現象を理解する場合に忘れがちな重要事項もある。すなわち水の存在するところでは必ず、H<sub>2</sub>O

と一緒にになって「H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>」の状態と平衡関係を維持しており、機能を考慮する際に銘記しておく必要性のある重要な点である。このような電子移動理論や分子軌道論を考慮して、生命体や機能性高分子等の形態構築や機能特性の制御、抑制さらに阻止等の可能性を模索することは究めて当然のことであり、本発明の請求項1～11に記載した分子機能発現抑制効果の論理構築の一部をなすものもある。

また結合性分子軌道のうちσ結合の生成には、円いs軌道同士は重なってσ結合となり安定になり、s p軌道同士も同じ方向軸上で重なり合ってσ結合となり、p軌道も同じ方向軸で向かい合ったとき重なり合ってσ結合となる。さらにπ結合の生成p軌道が縦に平行にならんだとき重なり合ってπ結合となるが、重なり合うことができない場合には、円いs軌道は方向軸のちがうp軌道とは重なっても結合できない（すなわち直交と呼ばれる現象である）。さらに位相の問題としては、p軌道は同一x軸上にある時はσ結合となり、p y軌道またはp x軌道上にあれば平行となってπ結合となるが、p y軌道とp x軌道は直角に方向が異なっているので重ならず、また位相が異なると反結合性の分子軌道になり、結合にはならない。さらに電子異性効果（E効果）はI効果があくまでσ結合であったのに比べて二重結合のπ結合になり、大きく異なってくる。O族は第6族であるから、それ自身に属する電子を6個もてばプロトン放出能を持たずに電気的に中性であるが、例えば7個持っている場合には-に荷電するのは当然のことである。このことは請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤の持っているカルボニル基の根本的な特徴である。またπ電子の非局在化や非局在化エネルギーも大切である。π電子が分散すると、その分子が安定になり、安定になった分だけのエネルギー量が電子の非局在化エネルギーになる。カルボキシル基-C(=O)-OHはそれ自身がH<sup>+</sup>を相手に供与する特性または構造をもっており、H<sup>+</sup>を放ちやすい第二の原因としてH<sup>+</sup>を出してしまったあの-COO-であるところのアニオンでは電子が分散しているので、非局在化エネルギーすなわち共鳴エネルギーが発生し、H<sup>+</sup>を放つことによって、さらに安定化することができ、この状態がさらにH<sup>+</sup>を放つ第一の要因を再び決定的にする。しかし、生命体を含むあらゆる水溶液では常に[H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>] × [OH<sup>-</sup>] =一定の式が成り立

ち、このような放出されたプロトンは熱力学的非平衡開放系の生物では無秩序化の内部エネルギーとして利用されているが、平衡系閉鎖系のプロトンを許容する物質では安定化や秩序化のエネルギーに利用されるので、生体を構成する分子の1次構造を変えずに、多次元構造によって発現する各種機能（分子認識をも含める）を阻止するためには求電子的であると共に求核的な物質であり、さらにプロトン放出能を持たない中性分子が理想的であると考えられている。

$\pi$ 電子系での $\sigma$ — $\pi$ 相互作用すなわち反応は特にHOMO分子軌道とLUMO分子軌道との相互作用で決まるとするところのフロンティア分子軌道理論は大切な概念である。例えば、二重結合は $\sigma$ 結合と $\pi$ 結合からできており、反応は電子密度の大きい部分に起こる。カルボニル基の”立ち上がり”を例にすると、CとOとの間を二重結合で結ぶ方の $\pi$ 共有結合電子対はE効果にもとづいており、Oの方へ引っ張られてしまう可能性がある。カルボニル基の付加が求核付加反応といわれ、C=Oが立ち上がりという特性を持つために酸素は電子をとつて一電荷をさらに増加させ易くするためである。C=Oは $\pi$ 結合を持っているが、分子軌道法的にはアニオンが過剰な電子を持っているのでその電子のある結合性分子軌道が、C=O基の反結合性分子軌道と作用する。すなわちアニオン物質のHOMO分子軌道とC=OのLUMO分子軌道が摂動状態になるのである。このような点より、化合物の反応しやすい部分はHOMO分子軌道またはLUMO分子軌道の係数Cの大きさや構成原子軌道の位相の対称性で決まる事になる。さらに、有機電子説上、化学反応の活性化エネルギーを支配する重要な因子は電気的な力であり、中性分子との反応では、分極あるいは電子移動が起らねばならず、反応中心における電子密度が多いかまたは少ないかと言う点が重要な意味を持つことになり、生物等の形態形成や機能に関わる物質はコンフォメーションによって電子密度の局在を変えることによって、反応中心部位や分子認識による機能発現や機能分化を司っている。このような反応の難易を決める活性化エネルギーの大小は、遷移状態において $\pi$ 電子が局在化するのに要するエネルギーによって決められるという立場の1つであるフロンティア軌道では、一つの分子内で求電子的、求核的、ラジカル的反応の起こる位置は次のようにして決定される。すなわち、求電子的反応の場合は基底状態における最高被占軌道に属する2個の電子の密度

が最も大きい位置 (HOMO) であり、求核的反応の場合は基底状態における最低空軌道に 2 個の電子が配置されたときにその電子密度が最も大きい位置 (LUMO) 、さらにラジカル的反応の場合は HOMO と LUMO 二つの軌道のそれぞれに電子が 1 個ずつ配置されたとき、その 2 個の電子密度の和が最も大きい位置である。このように、化学反応性を決定する最大の因子は、電子の非局在化による安定化という立場から反応において大きい安定化を得る条件としては電子供与性物質の最高被占軌道 (HOMO 分子軌道) と電子受容性物質の最低空軌道 (LUMO 分子軌道) の対称性が一致することであることが示され、HOMO 分子軌道と LUMO 分子軌道の対称性が一致したときにのみ、系が安定化エネルギーを得ることができ、その化学反応が起こりやすくなる一方、HOMO 分子軌道と LUMO 分子軌道の対称性が異なる場合には、系の HOMO 分子軌道 - LUMO 分子軌道相互作用による安定化エネルギーはゼロになるために化学反応が起こりにくいと考えられる。再度、π電子エネルギー準位について、生体反応に関係する代表的な物質で説明すると、例えば HOMO の高い順からはポルフィリン > グアニン > アデニン > リボフラビン > チミン > トリプトファン > ヒスチジンの順であり、LUMO の低い順からはヒスチジン > グアニン > アデニン > トリプトファン > リボフラビン > ポルフィリンの順である上に、また一般的に S 化合物 (-SH) ついで NH<sub>2</sub> が HOMO が高く、電子を与えやすい性質をもっていることも知られている。

また、上述したように分子間化合物は相手に電子を与える電子供与体 (D) と、相手から電子を受け取る電子受容体 (A) とから成り立っていおり、いま、D と A とを互いに近づけたとすると、まずファンデルワールス力 (分子間に働く引力) が働いて弱い結合が D と A との間に生じる。この状態を " 非結合構造 " と名付け、A...D で表すこととする。更に A と D との距離が小さくなると、それぞれの電子雲が重なり始め、電子が移動する可能性を生ずる。もし D から A に 1 個の電子が移動すれば、それぞれが 1 個の不対電子をもった形になるために、これらの電子が新たな電子対を形成することによって A - D の結合が起こる。この状態は A...D- のように表すことができるので、これが " 電荷移動構造 " と言われる状態であり、エネルギー依存性である。このようなエネルギー状態によって

、物質の多次元構造やその機能特性が変化変調することは、無生物の高分子のみならず分子のコンフォメーション、コンフィギュレーションやキラルは言うまでもなく、形態形成や組織化、情報伝達化等の分子から高分子を経て生命体を構築し、機能を円滑に発現させるために組み立てられる多次元構造やその機能特性は大切なことである。

さらに、化学系生物系の熱力学を簡単に理解するために、生命体や高分子を弹性体の系の熱力学として考えてみると、 $dE = T dS + f dL + \mu dN$  の式が成り立つ。  $f$  は引き伸ばす力、  $L$  は長さ、  $N$  は鎖の数または構成単位または単量体の数である。閉鎖系の場合には  $N$  は一定であり、 ウエールの理想ゴムモデル式から成分 2 結合すると短い方の構成単位が有利であり、 物質間の相互作用が存在すればより劇的になる。さらに、  $f$  が小さいとほとんど全部の構成単位が  $\alpha$  型になる傾向を示し、  $f$  がある程度大きくなると（臨界温度）、 突然にほとんど全部の構成単位が  $\beta$  型に一斉に変わる。このような現象は相転移（Phase Transition）と言う現象であり、 ゾル化やゲル化、 液晶化等を理解するのに重要なことである。さらに、 第二成分の結合がある場合には、  $f$ （力）が一定であっても、  $P_2$ （圧力、 体積）の変化が  $f$  の変化に変わって相転移の引き金になる。このようなことはアロステリック効果と言われ、 高分子は勿論のこと生体の機能発現に関しても重要なことである。また、 生命現象は平衡の問題ではなく、 その動的挙動の中にこそ生まれるもので、 その構造形態と機能の関連において興味が持たれてきている。反応の平衡条件は反応によって自由エネルギーに変化がないこと、 すなわち  $dH - T dS = 0$  であり、  $dS$  は反応に伴うエントロピー変化である。物質系の化学組成がどのような速さで変化するかを定量的に表現するのが化学反応速度で、 反応速度は系に含まれる分子種の濃度の関数であり、 また、 温度、 圧力、 反応容器、 触媒や光・放射線の照射等の条件に依存しており、 最も一般的な関数は反応速度定数  $k$  で表すと  $k = A e^{-Ea/R}$  で表される。  $A$  は頻度因子、 指数関係部分は反応分子が活性エネルギー（ $Ea$ ）以上のエネルギーをもつ確率を表わしている。1分子（単分子）反応の場合は、 反応分子それ自体が自発的に反応するわけで、 活性化は光照射とか熱的に行われるが、 反応に十分なエネルギーをもつ分子は、 振動と同じ位の速さで反応するので、 活性化分子は

100-10フェント秒で反応する。

さらに、化学反応には活性化エネルギーがその速度を支配しているものとエネルギー移動が主な要因となっているものの二つに大別することができる。すなわち、着火は反応を基本的に支配する原子や不対電子をもつラジカルを生成させる過程であり、原子やラジカルはその反応の活性化エネルギーが小さいために反応活性に富んでおり、連鎖反応を推進することができる。すなわち、連鎖反応は、燃焼、炭化水素の熱分解、重合反応等いろいろな場合に起こる重要な反応であり、加えて生体現象を理解するためにも重要なことである。また、生命体も炭素化合物で構成されており、一般的に炭素化合物の各原子間の結合は大部分、共有結合からできていて、その結合を切るために外からエネルギーを加えなければならない上に、炭素数が増加すると異性体の数は飛躍的に増加することも知られている。この地球上の生命現象を司っているものは、この光学異性体現象であるとも言われている由縁である。

高分子の構造は単結合があり内部回転することが可能なために、高分子鎖の空間的配置（コンフォメーション）を持っており、短距離相互作用や遠距離相互作用（排除体積効果）がある。例えば、線状高分子では分子鎖内の相互作用エネルギーのみであるとして、分子鎖の形態変化によるエントロピーを無視したとすると、分子鎖はヘリックス構造をとることが知られている。さらに結合原子間の結合角変化によるエネルギー、非結合原子間のファンデルワールス引力および原子間の電子雲の重なりによる斥力、極性基を含む場合は双極子間の相互作用、イオン化した原子を含む場合はイオン間の静電的相互作用や分子内水素結合等がコンフォメーションに関係しており、ヘリックス構造をとったとき、エネルギー的に最も安定であり、そこで分子運動が激しくない温度域ではヘリックス鎖が凝集した結晶構造をとることも知られている。分子間の相互作用としては、ファンデルワールス引力および原子間の電子雲の重なりによる斥力、分子間水素結合、双極子相互作用等が主役である。また共重合体ではブロック同士が互いに凝集し、微細な相分離を起こす。この相分離の大きさは分子鎖のオーダーである数十ナノメートルであり、適当な熱処理を行うと、球状相や棒状相が巨視的格子を形成する。分子鎖がポリエチレンやポリスチレンのように内部回転可能であれば、分子鎖

の形は時々刻々分子運動により変化し、ランダムコイル状になり、また全芳香族ポリアミドのように剛直な分子鎖は棒状構造をとり、ポリアミノ酸やDNAのような分子であれば、水素結合のためにヘリックス構造をとっているときは棒状構造、水素結合が切れた時にはランダムコイル状になる。また高分子の熱力学的平衡状態が崩れると膨潤したり収縮したりする所謂体積相転移が出現する。

さらに、熱力学第二法則によれば、自然現象は無秩序な方向に進むことが知られており、生物のように非平衡な系においては秩序形成が熱力学的にみて妥当な方向であると考えられている熱力学第二法則によれば、自発的に起こる変化ではエントロピーは増大する。つまり、自然現象においては、秩序は崩れてより無秩序な状態へと向かうのであるが、生命現象に典型的にみられるように、自然は秩序を自ら作り出すことが定理化されている。一見すると生命は物理化学の法則に反していると思われるが、生命等の非平衡条件下ではこのような秩序形成が自然な物理化学過程であり、散逸構造理論の証明するところである。これは、平衡から遠く離れた非平衡状態にある物理化学的な体系における自己組織化現象（秩序構造の形成）の理論を展開したものである。こすなわち、簡単に言えば  $d_t$  という短い時間の間隔での系のエントロピー変化  $dS$  は、内部で生じたエントロピー  $d_i S$  と流れによる寄与エントロピー  $d_e S$  の和として示すことができる ( $dS = d_e S + d_i S$ )。いま、系が  $dS/dt = 0$  であるような定常状態にあるとすると  $d_e S = d_i S < 0$  となり、すなわち、十分に大きな量の負のエントロピーが系に与えられれば、系内の自発的なエントロピーの増加は抹消され、系内に秩序構造が維持できることになる。

このような状況は生命現象において当てはまるることであり、従来から細胞であれ、組織化された組織、器官、臓器そして個体であれ、何れのレベルであっても生物は非平衡系で開放系である。また不可逆過程によるエントロピーの生成を熱の流れによるエントロピーの生成速度、物質の流れによるエントロピーの生成速度、化学反応によるエントロピー生成速度の変数として考えるならば、親和力は生成物系と反応物系との自由エネルギーの差であり、平衡からのずれが大きいほど大きな値をとり、化学反応が平衡に達しているときはゼロである。したがって、エントロピー生成は (反応速度)  $\times$  (化学反応の平衡からのずれ) ということ

になり、一般的に非平衡状態におけるエントロピー生成は、(流束) × (熱力学的力) の総和として理解されている。ここで流束とは、熱流、拡散流、化学反応速度等のように流れを意味しており、熱力学的力とは流れを起こす原動力で温度差、濃度差(化学ポテンシャルの差)、化学反応の親和力等である。また例えば、体積Vおよび内部エネルギーEが一定という条件下で、もともとの系とほんの少し異なる新しい相がほんの少し出現したとし、この状態を摂動を受けた状態とすると、もし新しくできた相がどんどん大きくなっていくとすれば、もとの系は消失してしまうと考えられる。すなわち、もともとの系は不安定であり、このような状態変化を熱力学的に考察するならば、系が非平衡状態であっても、ここでは局所平衡を仮定しているので、熱力学第二法則により、この摂動状態によってエントロピーが増大すれば、新しい相が形成されることになる。したがって、もともとの系が安定な条件とは、摂動によるエントロピー変化が負となる必要がある。言い替えれば、熱を与えれば温度が下がってどんどん熱を吸収したり(定容熱容量が負)、圧力を加えるとどんどん膨張したり(圧縮率が負)する系は直観的にも不安定であると考えられるが、実際には逆であることを意味している。また、過剰なエントロピーの生成は単位時間当たりについて、(流束の変分×熱力学的力の変化分)の系全体にわたる積分した値となり、常に負になることが示されており、局所平衡の仮定が成立するのと同じぐらいに一般的なブリゴンの普遍的発展基準である。すなわち、この関係が何らかの原因で障害される時、基準の状態は安定でなくなり、新しい状態へと発展し、定常状態から振動状態が生じたり、また均一な分布から新たなパターン(例えば機能性高分子材料等)が生成したりする根拠になるものである。

上述の熱力学的ならびに分子軌道論的に無生物の分子や高分子の本発明で記載した分子発現機能抑制剤の論理的解説と実施例等から、生命現象の基本である形態形成、機能発現や分子認識等を熱力学的または分子軌道論的に非平衡系開放系としての観点から本発明の請求項1～11に記載した分子発現機能抑制剤の例示した生物学的效果の論理的妥当性を説明することができる。一例として、従来から理想的な抗癌剤特性として、大きな負のエンタルピーと小さなエントロピーもしくは高い結合性エンタルピーと低い結合性エントロピーをもちながら、Bay

領域をもたないことが必要条件として理論的に指摘されているにも拘らず、その実現は幽玄不可能な事柄として取り扱われてきた。以下に一般的な生体の基本構造である細胞について概説し、また生体では重要な要素である水分の熱力学的並びに有機電子論的重要性を概説しながら、最後に本発明での具体的物質の一つとして例示したヨシキソールの電子局在の近似計算結果とその特徴を記載し、その効果の熱力学的ならびに分子軌道論的妥当性と科学史的意義について再度強調するものである。

生体膜は脂質、タンパク質さらに糖質から成り立つ流動モザイクであり、親水性と疎水性の両方の性質をもっている。また一般に、新しい温度環境において膜機能を正常に維持するために、膜リン脂質の脂肪酸の組成を変えて膜流動性を調整している。本発明で例示したヨシキソールの生物学的効果は、それぞれの生体構成要素の熱力学的状態に対して、ヨシキソールの熱力学的効果が出現したと類推することは、本発明の実施例で例示した一連の成績より妥当なことであると言える。生体膜の安定性は、疎水基間の疎水性相互作用が大きく働いている。大部分のアミノ酸疎水性側鎖は、タンパク質内部に埋もれて、水と接触しないようになっている。タンパク質の高次構造は水素結合や疎水性相互作用、ファンデルワールス力によって維持しながら柔軟構造を形成することも良く知られている。このような柔軟な構造は、高分子を取り囲む環境条件に応じて容易に変化し、条件が元に戻ると再び本来の高次構造を回復するという可変特性がある。この構造を支えているのが、水素結合と疎水性相互作用である。水以外の溶媒では、このような構造を作ることができない。このような柔軟構造でしかもランダムコイルの状態ではエントロピーが大きい。また、側鎖の間に疎水性相互作用が働いて、側鎖の周りの水和水がタンパク質分子の外側に押し出される。そのために球状タンパク質の表面には、アミノ酸親水基が多く集まり、タンパク質は高次構造を保ったまま水に溶けることができる。球状タンパク質は、ある一定の高次構造をもっているが、外側が親水基、内側に疎水基が集まっているので、界面活性剤のミセルと似ている。すなわち、疎水性の大きな溶質ほど、タンパク質に結合しやすく、疎水性分子は、タンパク質表面の近くにある疎水性領域に潜り込むためにタンパク質のコンフォメーションが変化すると考えられる。

このようなことから、再び、細胞膜の構造と機能を考えるとき、糖脂質も大切であり、これらの糖鎖は、細胞同士の識別や接着、あるいは細胞外の種々の活性因子や抗原分子の受容体として作用しながら、細胞の増殖、分化、発生、組織形成等広範な数々の細胞機能に積極的な役割を果たしている。簡単な例としては、血液型のA、B、Oは赤血球表面にある糖脂質の糖鎖の構造の違いで起こる現象である。ヒト由来のガン細胞の増殖が、糖脂質を与えることによって抑制されることも知られている。本発明の請求項1～11に記載した化合物の分子発現機能抑制は糖鎖結合物質の多次元構造によって発現する生体機能をそのコンフォメーション変化等により阻止抑制することができるものである。

また、細胞は常に定常位置に存在しているのではなく、細胞の種類によってさまざまな運動をすることも良く知られている。べん毛は精子が動くのに関与している一方、繊毛の方は液体を細胞表面に沿って動かすのに有効な運動様式である。このような運動のエネルギーは水素イオンの流れがエネルギー源になっている。原核細胞等では水素イオンそのものを利用しているが、真核生物のエネルギー源となるのはアデノシン3'リン酸の加水分解による水素イオンの流れである。いずれにしても、これらの細胞運動は、水素イオンすなわち電子の移動に依存しているものであり、熱力学的なエントロピーの変化として考えれば、本発明の請求項1～11に記載した化合物の分子機能発現抑制効果は、その熱力学的效果から、例示した抗菌作用、抗癌作用、精子運動能の抑制作用等の生物学的效果を説明することができる。

さらに生体内での化学反応に関わる酵素作用も分子構造発現機能の観点から説明することが可能である。例えば、ヒスチジンの側鎖のピリミジン環の窒素原子に結合している水素原子はpH7のあたりで解離するために、ほとんど正確にpH7である生体内では重要な働きをすることが多く、活性部位の周辺は基質と相補的な形になっていて、ファンデルワールス相互作用によって適当な結合力を発生できるようになっている。ファンデルワールス相互作用は距離の7乗に反比例するので、ぴったりと接触する面が存在すると、その間には強い引力が働く。またセリン酵素等の活性部位にセリン残基が存在する酵素（例えばトリプシン、キモトリプシン、エラスターーゼ等）の活性部位には疎水性の残基に囲まれた空間が

あり、そこへ基質のC末端の残基の大きい側鎖が収まり、そのために芳香族や大きな炭化水素の側鎖のある残基が加水分解され易く、またペプシンは芳香族または大きな炭化水素の側鎖をもったアミノ酸残基の間のペプチド結合を加水分解することができるが、切断される結合のとなりの残基だけでなく、その隣の残基によっても加水分解速度が影響されることや、システイン酵素等のシステインのSH基がヒスチジンのイミダゾール環と共に働くこと等も知られており、本発明の請求項1～11に記載した化合物の分子機能発現抑制効果はその熱力学的效果や化学反応速度論等からも、生物学的效果を説明することができる。

また、上述の機序説明を基にして、細胞内の構造は細胞骨格によって支持されるが、その主成分はアクチンや微小管と中間纖維等である。形態形成や形態維持はもちろんのこと、分裂増殖や死滅に重要な役割を果している。これらの細胞骨格を構成する成分は重合や脱重合でそれぞれの生物学的機能を発揮している。例えばアクチン纖維では細胞内のアクチンの半分程度が分子量42,000の単量体のままであるが、残りは重合して直径約8ナノメーターの纖維を形成していて、単量体と纖維の間には平衡が成立している上に、アクチン纖維は一端では重合によって伸び、他方では解離によって短くなるという動的平衡状態である。いずれにしても、多次元構造を取ることによって、それぞれの生物学的機能発現や形態形成に多様性を醸し出しているといえる。さらに、細胞骨格を構成している微小管や微小纖維は、核、色素体、ミトコンドリア等の細胞小器官とは、大きな違いがある。それは、後者は安定しているが、前者は条件によって、新たに生成したり、消滅したりすることである。つまり、微小管や微小纖維は、“動いている構造体”で、一定の形態のままいつまでも安定しているものではなく、動的なものである。また、縮むのは、触手が収縮するのではなくて、触手の基底部分で微小管がチュブリンに分解（脱重合）するために微小管がもとの方で急速に構成単位のタンパク質に壊れていき、微小管の長さが短くなる。この重合と脱重合が適当な平衡関係（互いに変動しながら釣り合っている動的平衡状態）にあるのが、正常な細胞の生存と思われる。このようなことを利用して、重合を促進することで細胞分裂や増殖を抑制しようとする物質の提案（例えばタキソール等）があるが、逆にこの脱重合作用を熱力学的非平衡系として促進することによって、癌細

胞等の増殖を抑制することも理論的には可能である。本発明の請求項1～11に記載した分子機能発現抑制剤は、その熱力学的效果や疎水性、求核性、求電子性等の特性から、生命体の熱力学的な動的平衡状態の乱れをコンフォメーション変化や相転位等の熱力学的に秩序化することによって生物学的效果を説明することができる。

さらに、生体の大部分は水で構成されていることは良く知られていることでありながら、ともすれば忘却がちの重要因子である。すなわち、細胞内外の何れとも濃厚溶液の状態であると考えてよい。上記した相転位を起こす大きな要因である。このような水溶液として生体物質を考える場合、疎水基の周りの水和水の熱運動が遅くなり、疎水基の周りの水分子の回転運動も同じように遅くなる。水和の仕方は、イオンや糖、OH基の水和とは全く違うので、疎水性水和と呼ばれ、溶液の状態は濃度によって、溶質と溶媒の役割が逆転する。このように水和状態での分子の熱運動の本質は無秩序な状態である。エントロピー変化が負であることは、疎水性物質の水和水のエントロピーは、バルク水よりも小さいことを示している。またエントロピーが低い状態は、熱力学的には好ましい状態ではないので、十分大きな疎水基をもっている分子が水に溶けると、これらの疎水基が集合して、疎水基に接していた水分子を押しだしたほうが、溶液全体のエントロピーが大きくなる。界面活性剤等が集合してミセルをつくるのは、この疎水性相互作用のためであると考えることが出来る。この疎水性相互作用は、生体にとってきわめて重要である。

このような生体内の水の動的検討は生物学的な生命現象の理解はもちろんのこと、医学的にも重要なことである。例えば、癌組織中の緩和時間が長いのは、結局、生体高分子のコンフォメーション変化によるものと考えられており、癌細胞中の水の熱運動は正常組織中よりも速い。そのために、もし適当な水の構造化を高める中性物質があれば、癌の増殖を押さえることが可能になる。癌の他にも、ビールス感染、細菌感染等や胃腸炎や胃潰瘍さらにアレルギー（アトピー）反応等の炎症性の浮腫、循環障害による浮腫等を始めとする病的状態でも組織中の水のプロトンの緩和時間が正常組織のそれと異なることが判明している。細胞内の水分子は10ピコ秒から10ナノ秒という運動状態にあり、細胞外液およびバル

ク水中の水分子の運動状態の 10 フェント秒よりも著しく遅い。熱運動が激しいほうがエントロピーは大きいので、構造化した水はエントロピーの低い状態にあると言える。

以上のことより、本発明で実施例で例示したヨシキソールは次のような分子構造特性（表2参照）すなわち 1)  $\pi$  電子密度がカルボニル基を中心とした二重結合までに局在しており環状の電子雲を持たないこと、2) HOMO-LUMO のギャップ（差）があり、求電子種（アミノ基や水酸基等）に対する反応性と求核種（プロトンや炭素陽イオン等）に対する反応性が大きいこと、3) 荷電分布ではカルボニル基の炭素（1位）が正に酸素が負に分極しているが、プロトン放出能はなく中性分子であること、4) カルボニル基の位置の反対側にアルキル基であるところのメチル基（疎水性構造）を持つこと、5) 立体構造的に究めて鏡面対称的であることに加えて、6) Bay 領域を持たないこと等を兼ね備えており、物質の多次元の構造形成やそれによる機能特性は勿論のこと、構造化に関わっている水分子の非構造化をも起こすことによっても、分子のコンフォメーション発現機能を抑制しているものとも考える。

表2

STO-3G近似法で計算したヨシキソールの電荷分布とHOMO係数とLUMO係数

	電荷分布	HOMO係数	LUMO係数
1位の=O	-0.22654	-0.47279	+0.58440
1位のC	+0.17523	-0.21573	-0.46107
2位のC	-0.09785	+0.36526	-0.27047
3位のC	-0.04393	+0.37883	+0.46417
4位のC	+0.00415	-0.05417	+0.00311
5位のC	-0.10435	-0.06063	+0.00470
6位のC	-0.01661	+0.34910	-0.27305
6位の=CH <sub>2</sub>	-0.22654	+0.40233	+0.44858

すなわち、本発明の請求項1～11に記載した化合物の分子機能発現抑制効果は、熱力学的なエントロピー、力と長さ（または圧力と体積）さらに組み合わせ数（確率量）の因子の何れかまたはそれぞれの因子の相互作用によって、受容側である反応する物質または状態の熱力学的状態を変化させることがその基本的作

用機序と思われる。このエントロピーの増大作用等の熱力学的状態変化の発現は、熱力学的に平衡系または閉鎖系の物質や生物等の非平衡系または開放系にかかわらず成立するものであるので、物質の特性を多次元的に変調、変化、さらに改善することが、生命体または無生物物質に関わらず可能であることを示したものであり、あえてこの作用機序についての科学的論理性と妥当性について詳述し、本発明の産業上の意義は勿論のこと、科学史的意義を再三の重複を顧みず強調記載しその意義を明確にした。

なお一般式(3のb)での置換基R3、R4、R5、R6が水素原子である物質(4、4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン)の誘導中間体物質の抗真菌剤または抗男性ホルモン剤としての効果や芳香剤としての作用、光学活性に必要な試薬としての作用は知られている(特開昭50-105841、特開昭51-105038、特開平4-316531、アメリカ特許第4081458、同5169993、スイス特許第603071)。しかし、本発明での化学式(1のa) (1のb)、(2)、(3のa) (3のb)が持っている生物体の形態と機能を構成している物質の持っている多次元構造(コンフォメーション)または立体配置(コンフィギュレーション)によって発現する機能を抑制ならびに阻害することができる化学物質ならびに組成物について、本明細書で開示した論理的作用機序に基づく抗真菌剤、抗癌剤、芳香剤、光学活性に必要な試薬ならびに抗菌剤、抗ウイルス剤、殺菌消毒剤、血液凝固線溶系抑制剤ならびに阻止剤、殺精子剤または外用避妊剤、血栓溶解剤、糖鎖配位変化剤、動脈硬化防止剤、代謝(脂質、糖、蛋白質)改善剤、創傷治癒、上皮形成促進剤、生体活性物質(酵素、ペプチド、遺伝子等)機能抑制剤ならびに阻止剤、または抗原抗体反応抑制剤または阻止剤、臓器組織保存剤さらに非生物学的な状態の分子(リン脂質、グリセリル基、スルフヒドリル基、チオールエステル基、单糖類や二糖類と多糖類、シリコン、ビニール基、セルロースなど)との結合(連鎖反応重合、逐次反応重合、ラジカルビニール重合、重合抑制、共重合、配置重合、逐次重合、空間網状重合、架橋反応など)さらに炭水化物のメチル化、アミド基のペプチド結合、可溶性球状タンパク質の合成、他の物質の立体化学の制御や空間認識、さらに脂質のミセル化、他の物質の乳化作用としての有効成分を含有する有機組成物、さら

に脱重合剤、界面活性改良剤、相転移剤または相転移性改良剤、ミクロ相分離構造改良剤、可塑剤または可塑性改良剤、共重合剤または共重合改良剤、重合調節剤または重合調節改良剤、安定剤または安定化改良剤、非晶剤または非晶性改良剤、流動特性改良剤、柔軟化剤または柔軟化改良剤、酸化防止剤または抗酸化剤、色素、塗料、顔料、または着色剤の蛍光波長や励起波長の変調剤または改良剤、低分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子物質の物性特性または機能改良剤、高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤等については限定を受けるものではないことは言うまでもないことである。

例えば、本発明組成物の発光団の立体構造に影響を与えるという作用よりすれば、フラボノイド系色素例えばカルコン、フラボン、アントシアニジン、オーロン等、キサントン系色素例えばゲンチシン、リケキサントン等、キノン系色素例えばベンゾキノン、シペラキノン、エンベリン、メサキノン、ブルビン酸、コブリニン、ロソン、ユグロン、ロマチオール、アントラキノン、アントロン、アリザリン、ルビアジン等、カロチノイド系色素例えばクロセチン、カロチン、クロロフィル系色素例えばポルフィン、クロリン、フォルビン、クロロフィル等、フィコビリン系色素、ペタレイン系色素、メラニン系色素や合成有機化合物系色素のそれぞれの染色性を、増感または脱色さらに変色させることができることが明瞭に予想できる。

### 実施例

以下、具体的に製剤例を挙げて説明する。

製剤例1 [クリーム剤(バニシング型)] ヨシキソール(0.3)、クエン酸、1水和物(0.5)、ポリビレングリコール(4.5)、蒸留水(67.7)、セタノール(4.0)、ステアリン酸(10.0)、固体パラフィン(2.0)、ミスチン酸オクチルドデシル(5.0)、ミスチン酸イソプロピル(5.0)、グリセリルモノオレエート(0.5)を混合し、約80℃で加温溶解させ、乳化を行いバニシングクリーム(0/Wエマルジョン)を得る。

製剤例2 [軟膏剤型] 流動パラフィンにヨシキソールを加え分散させる。これをプラスチベースに加え、充分混和すれば、ヨシキソール0.3重量%からな

る軟膏剤（親油性軟膏）を得る。

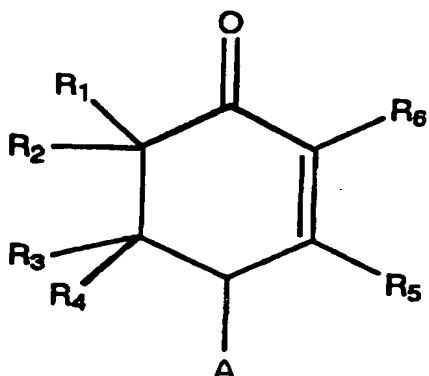
製剤例3【錠剤型】 この錠剤、カプセル剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤（例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート）や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

製剤例4【注射剤型】 この注射剤は、必要に応じて少量のエタノールで溶解し、通常用いられる注射用液体（例えば、20%グルコース液）に混和して注射剤を得る。

以上本発明の実施例について説明したが、本発明は上記実施例に限定されるものではなく、本発明の要旨の範囲内において適宜変形実施可能であることは言うまでもない。

## 請求の範囲

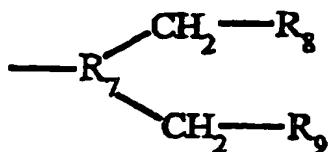
## 1. 一般式1のa



(ただし、式中

(i) R1、R2、R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、

(ii) Aは水素原子又は



であり、

(ただし、

R7はC1～C6アルキル基；スルフィド基；又はフォスフェイト基であり、  
 R8及びR9はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；直鎖状若しくは分岐状C1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びア

ントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基である)

(iii) R1、R2、R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、

(iv) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、

(v) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びジC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(vi) R2及びR5は、ハロゲン原子、C1～C6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アミノアルキル基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vii) R3、R4、R5及びR6がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい)  
で示される化合物を有効成分とする分子発現機能抑制剤。

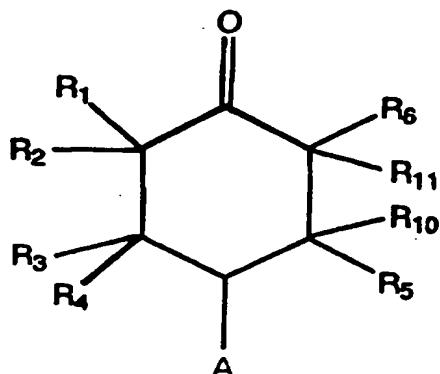
2. 前記(i) (ii) 及び(v) におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であり、

前記(iii) における前記置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又は

シクロペンチルカルビノール基であり、前記置換シクロヘキシル基はシクロヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアルデヒド基又はシクロヘキシル酢酸基であり、前記置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルfonyl酸基であり、

前記(iv)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであり、前記ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、 $\gamma$ -ピラン、 $\gamma$ -チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンである請求項1に記載の分子機能発現抑制剤。

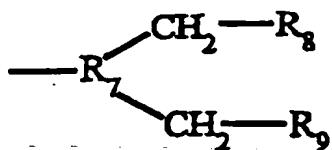
### 3. 一般式1のb



(ただし、式中

(i) R1、R2、R3、R4、R5、R6、R10及びR11はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、

(ii) Aは水素原子又は



であり、

(ただし、

R 7はC 1～C 6アルキル基；スルフィド基；又はfosfエイト基であり、

R 8及びR 9はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；直鎖状若しくは分岐状C 1～C 6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC 1～C 6アルキル基が結合したアラルキル基；C 1～C 6アルキレン基；ベンゾイル基；シナミル基；シナモイル基；又はフロイル基である)

(iii) R 1、R 2、R 3及びR 4のいずれか並びに／又はR 5、R 6、R 10及びR 11のいずれかは置換若しくは非置換シクロベンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、

(iv) R 5、R 6、R 10及びR 11は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成してもよく、

(v) R 3、R 4、R 5、R 6、R 10及びR 11は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C 1～C 6アルキル基、C 1～C 6アルコキシ基、C 1～C 7アルコキカルボニル基、アリール基、C 3～C 6シクロアルキル基、C 1～C 6アシリルアミノ基、C 1～C 6アシリルオキシ基、C 2～C 6アルケニル基、C 1～C 6トリハロゲノアルキル基、C 1～C 6アルキルアミノ基及びジC 1～C 6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(vi) R 2及びR 5は、ハロゲン原子、C 1～C 6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC 1～C 6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC 1～C 6アミノアルキル基、保護されていてもよいC 1～C 6ア

ルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vii) R3、R4、R5、R6、R10及びR11がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい)

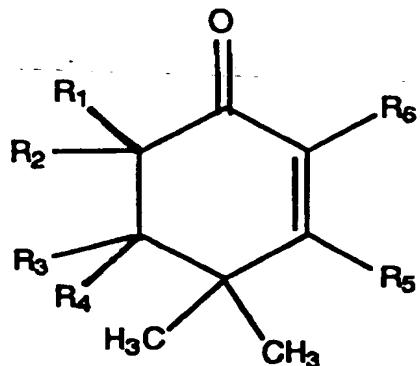
で示される化合物を有効成分とする分子発現機能抑制剤。

4. 前記(i) (ii) 及び(v) におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であり、

前記(iii) における前記置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であり、前記置換シクロヘキシル基はシクロヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアルデヒド基又はシクロヘキシル酢酸基であり、前記置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルfonyl酸基であり、

前記(iv) における縮合多環式炭化水素化合物はベンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ベンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであり、前記ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、 $\alpha$ -ピラン、 $\alpha$ -チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンである請求項3に記載の分子機能発現抑制剤。

## 5. 一般式2



(ただし、式中

- (i) R1、R2、R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、
- (ii) R1、R2、R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、
- (iii) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、
- (iv) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びジC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(v) R<sub>2</sub>及びR<sub>5</sub>は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、保護されていてもよいカルボキシリ基、保護されていてもよいヒドロキシリ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、保護されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アミノアルキル基、保護されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、保護されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシリアルキル基及びC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

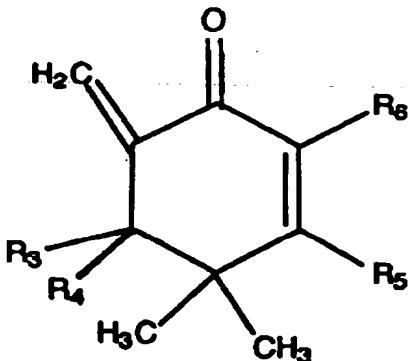
(vi) R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基によって置換されていてもよい)  
で示される化合物を有効成分とする分子発現機能抑制剤。

6. 前記(i)及び(iv)におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であり、

前記(ii)における前記置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であり、前記置換シクロヘキシリ基はシクロヘキシリアミノ基、シクロヘキシリアルデヒド基又はシクロヘキシリ酢酸基であり、前記置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルfonyl酸基であり、

前記(iii)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであり、前記ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、ヤーピラン、ヤーチオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンである請求項5に記載の分子機能発現抑制剤。

## 7. 一般式3のa



(ただし、式中

- (i) R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、
- (ii) R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、
- (iii) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成してもよく、
- (iv) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びジC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(v) R5は、ハロゲン原子、C1～C6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アミノアルキル基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vi) R3、R4、R5及びR6がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい)で示される化合物を有効成分とする分子発現機能抑制剤。

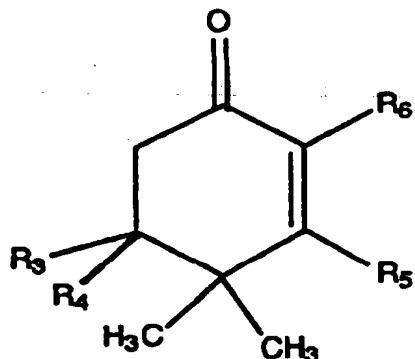
8. 前記(i)及び(iv)におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であり、

前記(ii)における前記置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であり、前記置換シクロヘキシル基はシクロヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアルデヒド基又はシクロヘキシル酢酸基であり、前記置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルfonyl酸基であり、

前記(iii)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであり、前記ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、マーピラン、マーチオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンである請求項7に記載の分子機能発現抑制剤。

9. R3、R4、R5、R6は水素原子である請求項7に記載の分子発現機能抑制剤。

## 10. 一般式3のb



(ただし、式中

- (i) R3、R4、R5及びR6はそれぞれ独立に水素原子；ハロゲン原子；C1～C6アルキル基；アミジノ基；C3～C8シクロアルキル基；C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基；アリール基；アリル基；ベンゼン、ナフタレン及びアントラセン環から成る群より選ばれる芳香族環に1若しくは2以上のC1～C6アルキル基が結合したアラルキル基；C1～C6アルキレン基；ベンゾイル基；シンナミル基；シンナモイル基；又はフロイル基であり、
- (ii) R3及びR4のいずれか並びに／又はR5及びR6のいずれかは置換若しくは非置換シクロペンチル基；置換若しくは非置換シクロヘキシル基；又は置換若しくは非置換ナフチル基であってもよく、
- (iii) R5及びR6は他の縮合多環式炭化水素化合物又はヘテロ環系化合物と結合して環を形成していてもよく、
- (iv) R3、R4、R5及びR6は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C7アルコキシカルボニル基、アリール基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アシルアミノ基、C1～C6アシルオキシ基、C2～C6アルケニル基、C1～C6トリハロゲノアルキル基、C1～C6アルキルアミノ基及びC1～C6アルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基により置換されていてもよく、

(v) R5は、ハロゲン原子、C1～C6アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノ基、保護されていてもよいC1～C6アミノアルキル基、保護されていてもよいC1～C6アルキルアミノC1～C6アルキル基、保護されていてもよいC1～C6ヒドロキシアルキル基及びC3～C6シクロアルキルアミノ基から成る群より選ばれる1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

(vi) R3、R4、R5及びR6がアルキル基の場合には、該アルキル基の末端がC3～C8シクロアルキル基によって置換されていてもよい)で示される化合物を有効成分とする分子発現機能抑制剤。

11. 前記(i)及び(iv)におけるアリール基は、フェニル、トリル、キシリル又はナフチル基であり、

前記(ii)における前記置換シクロペンチル基はシクロペンチルアミノ基又はシクロペンチルカルビノール基であり、前記置換シクロヘキシル基はシクロヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアルデヒド基又はシクロヘキシル酢酸基であり、前記置換ナフチル基はナフチルアミノ基又はナフチルアミノスルfonyl酸基であり、

前記(iii)における縮合多環式炭化水素化合物はペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントエン、アントラセン、ペンタセン、ヘキサセン、ジベンゾフェナントレン、1H-シクロペンタシクロオクテン又はベンゾシクロオクテンであり、前記ヘテロ環系化合物はフラン、チオフェン、ピロール、 $\gamma$ -ビラン、 $\gamma$ -チオビラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾールピリミジン、インドール又はキノリンである請求項10に記載の分子機能発現抑制剤。

12. 抗菌剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

13. 抗真菌剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

14. 抗ウイルス剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

15. 殺菌消毒剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

16. 抗癌剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

17. 血液凝固線溶系抑制剤又は阻止剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
18. 抗原抗体反応抑制剤又は阻止剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
19. 臓器組織保存剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。  
。
20. 防腐剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
21. 少なくとも1つの置換基に、作用部位を示す標識となる物質を置換基とした標識試薬である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
22. 還元剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
23. 遊離ラヂカル捕捉剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
24. 脱スルフィド剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。  
。
25. 脱重合剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
26. 界面活性改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。  
。
27. 殺精子剤又は外用避妊剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
28. 血栓溶解剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
29. 糖鎖配位変化剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。  
。
30. 動脈硬化防止剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。  
。
31. 代謝（脂質、糖、蛋白質）改善剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
32. 創傷治癒、上皮形成促進剤（育毛効果を含む）である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。
33. 相転移剤又は相転移性改良剤である請求項1から11に記載の分子発

現機能抑制剤。

34. ミクロ相分離構造改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

35. 可塑剤又は可塑性改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

36. 共重合剤又は共重合改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

37. 重合調節剤又は重合調節改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

38. 安定剤又は安定化改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

39. 酸化防止剤又は抗酸化剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

40. 非晶剤又は非晶性改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

41. 流動特性改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

42. 柔軟化剤又は柔軟化改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

43. 色素、塗料、顔料、又は着色剤の蛍光波長の変調剤又は改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

44. 低分子物質の物性特性又は機能改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

45. 高分子物質の物性特性又は機能改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

46. 高分子複合材料や機能性高分子複合材料の物性特性改良剤である請求項1から11に記載の分子発現機能抑制剤。

FIG. 1

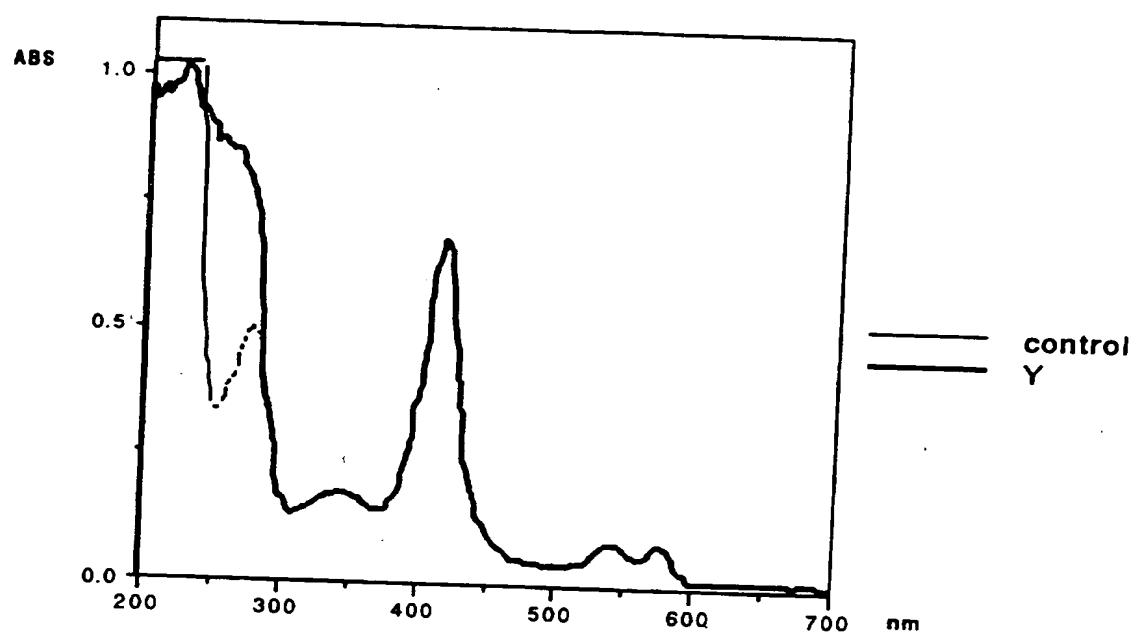
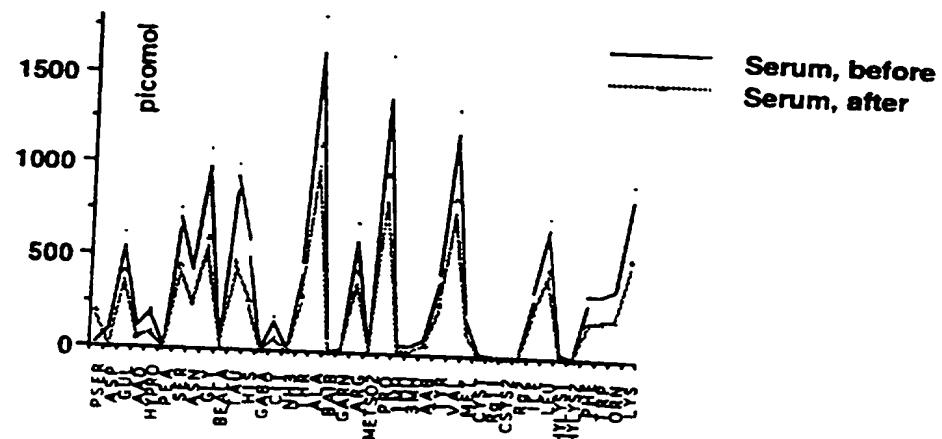
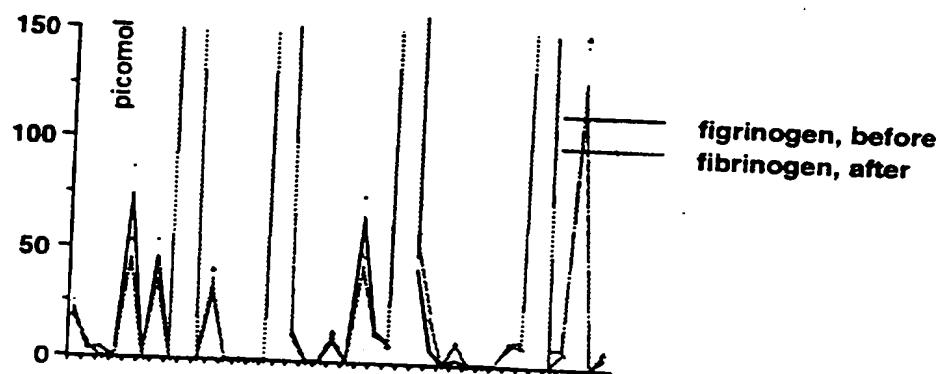


FIG 2

(a)



(b)



(c)

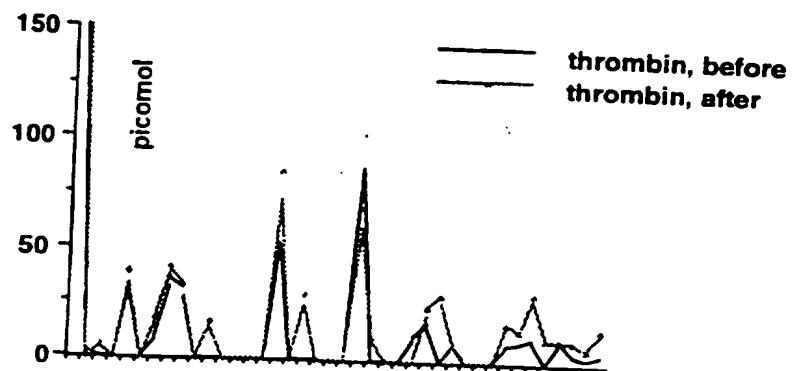


図 3

(a)  
無処置の場合



(b) 処置した場合

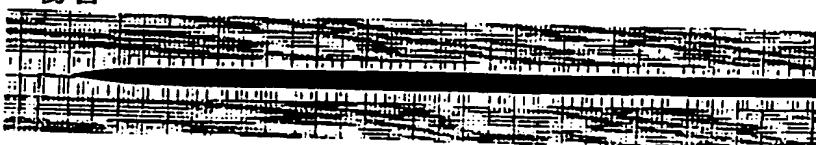
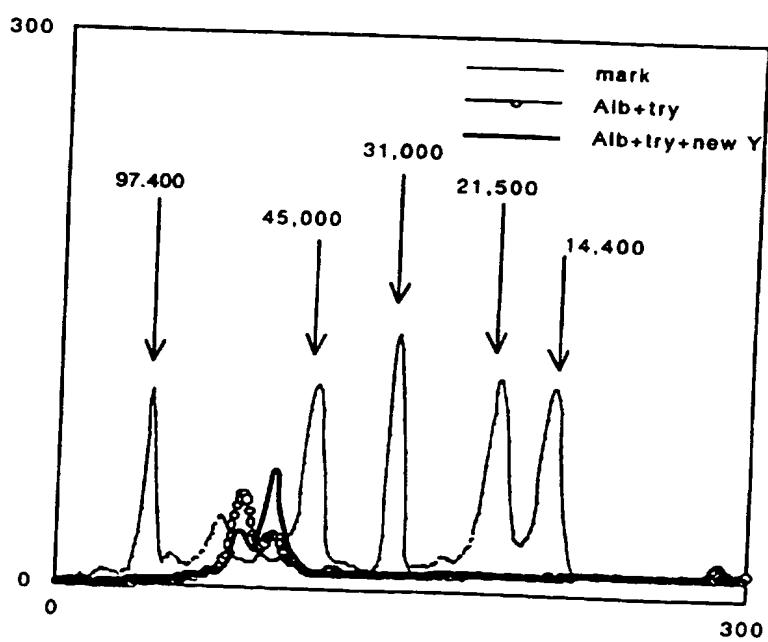
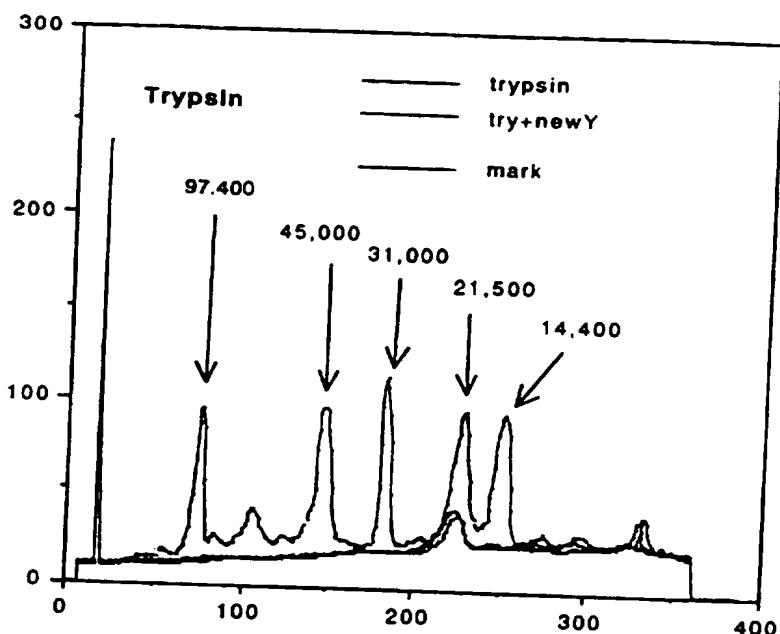


図 4



☒ 5

## Blood type A

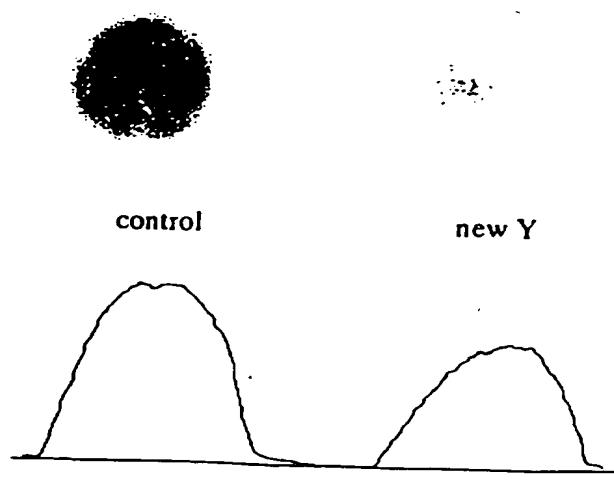
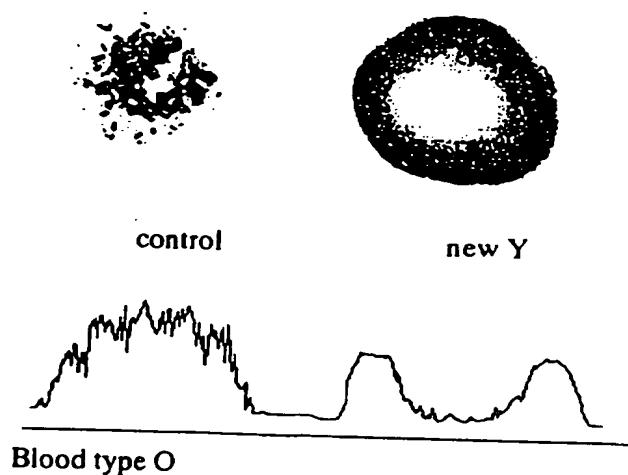
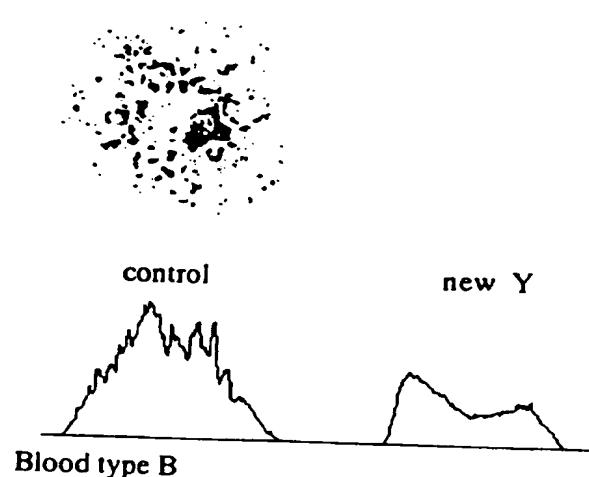
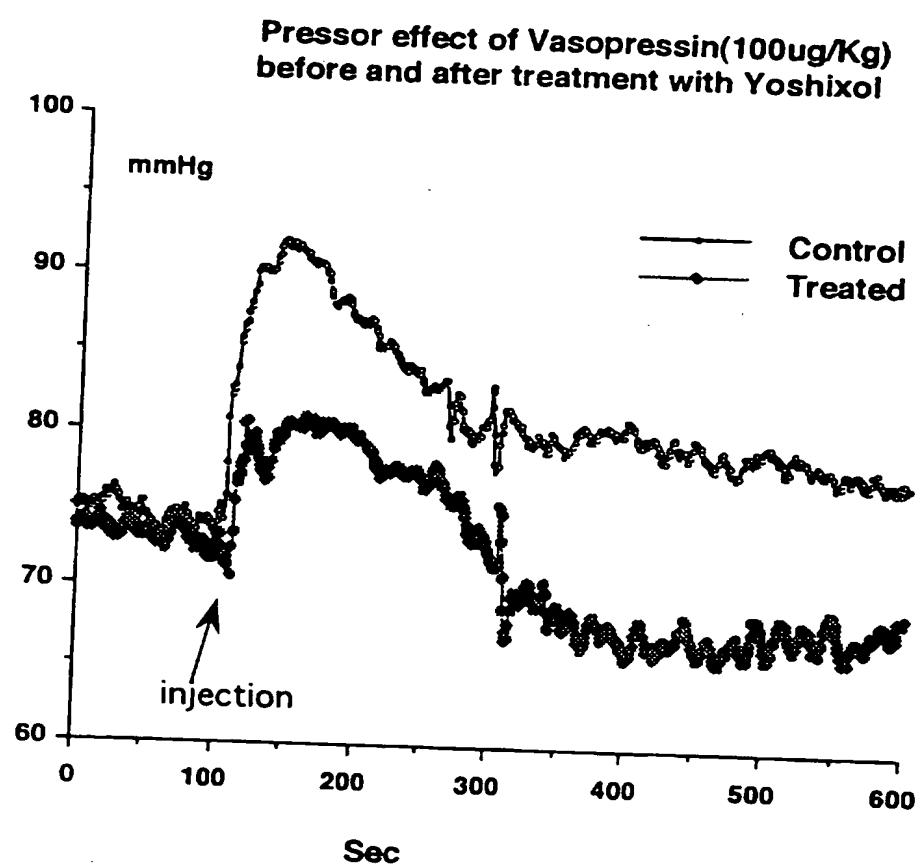
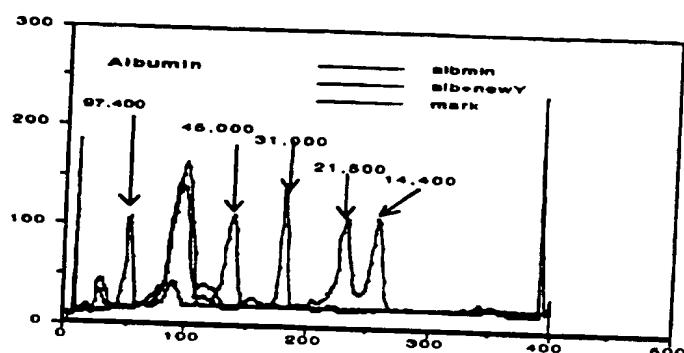


图 6

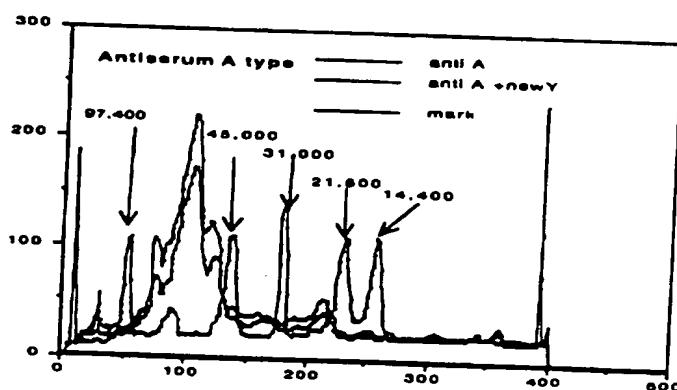


☒ 7

(a)



(b)



(c)

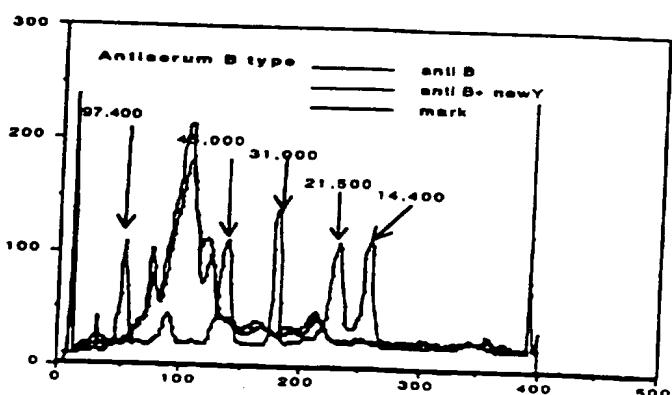
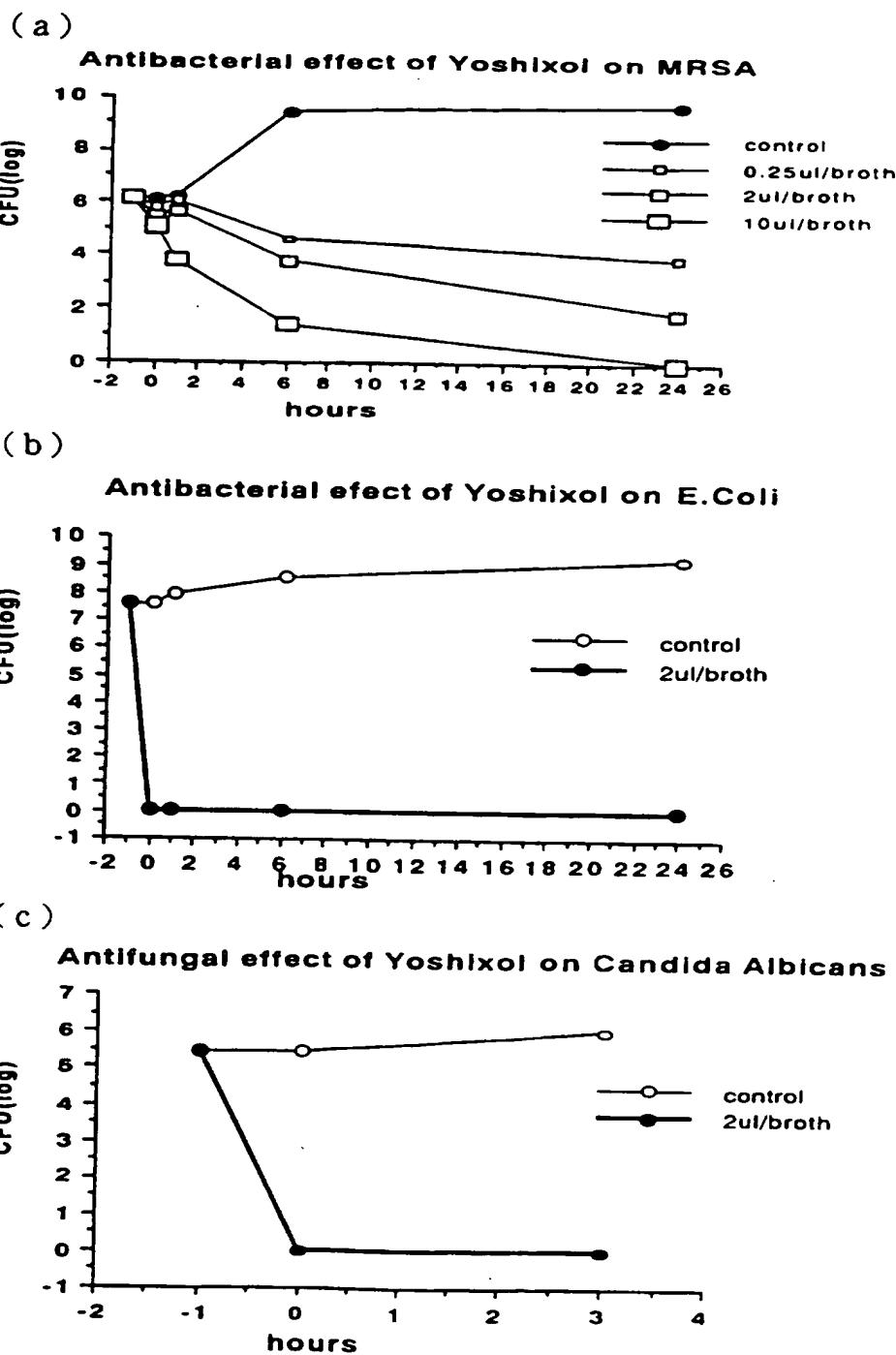


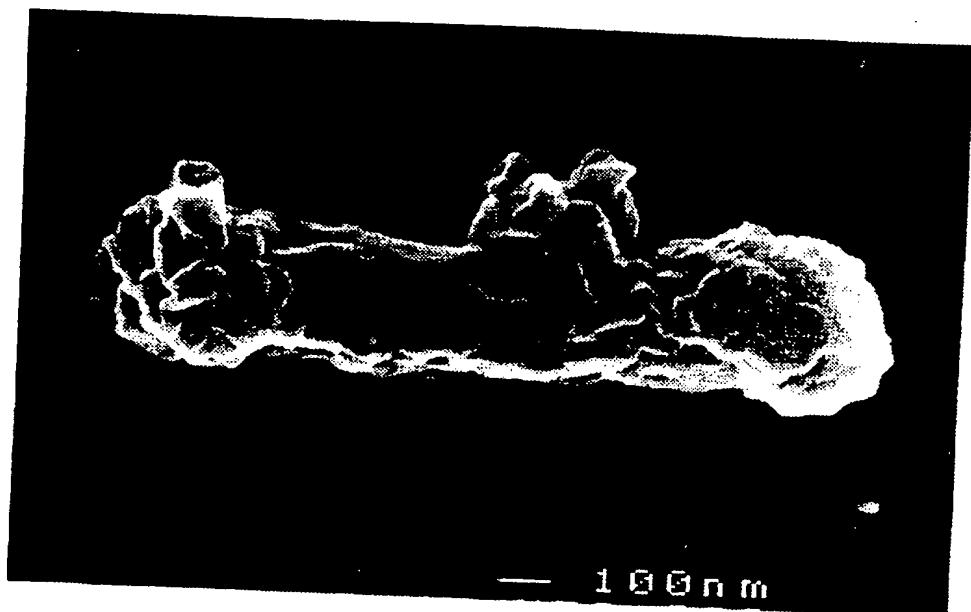
图 8



■ 9



図 10



—図1—

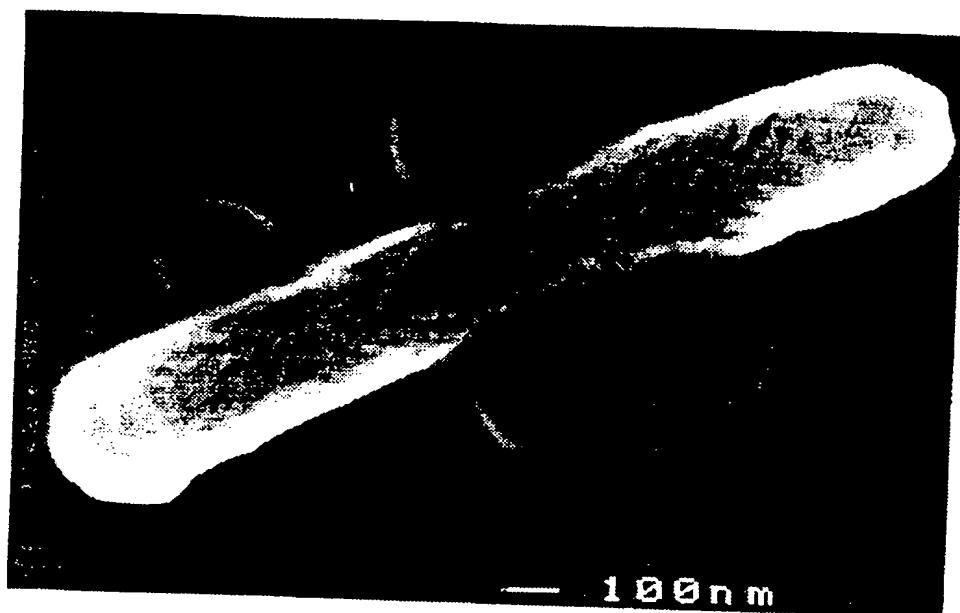


図 1 2

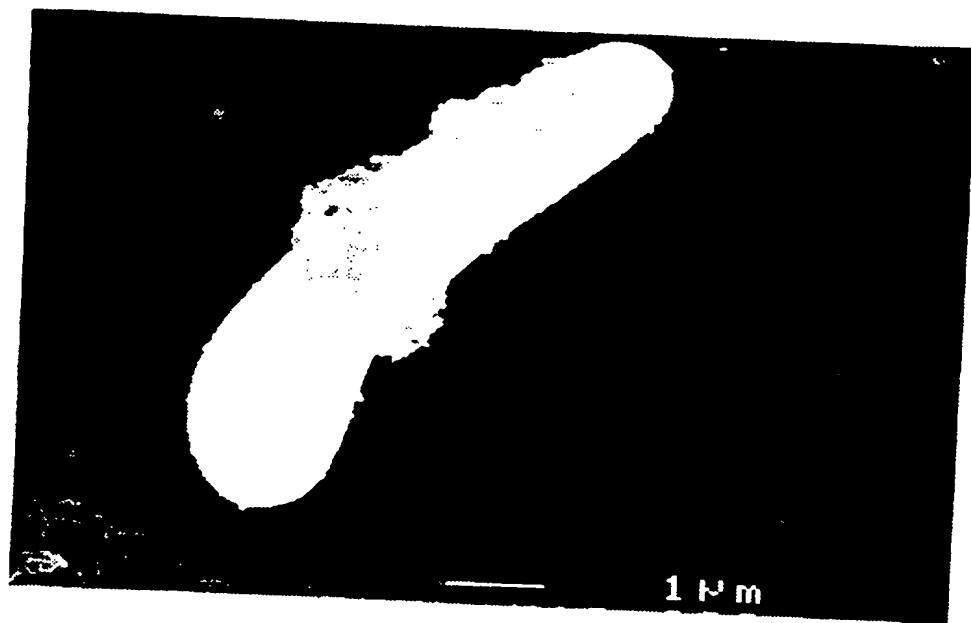


図 1-3



図 1-4

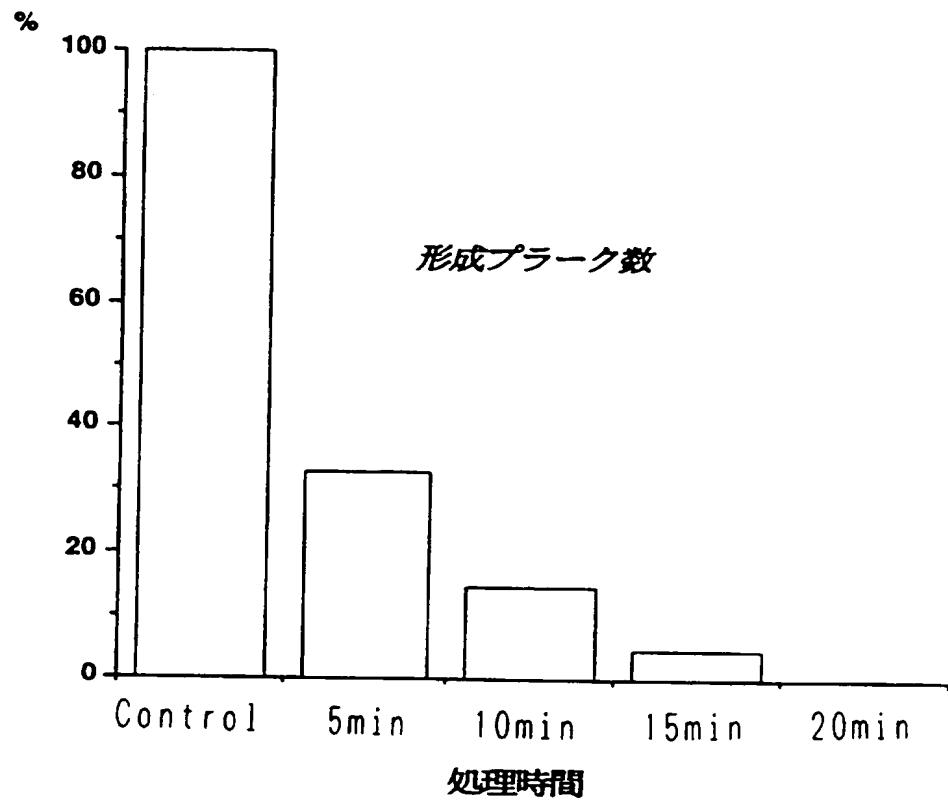


図 15

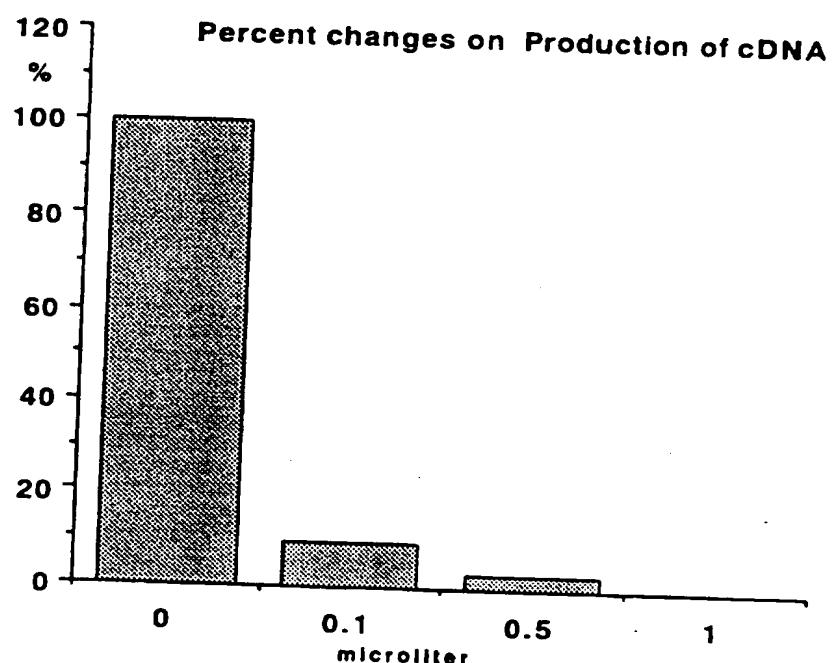
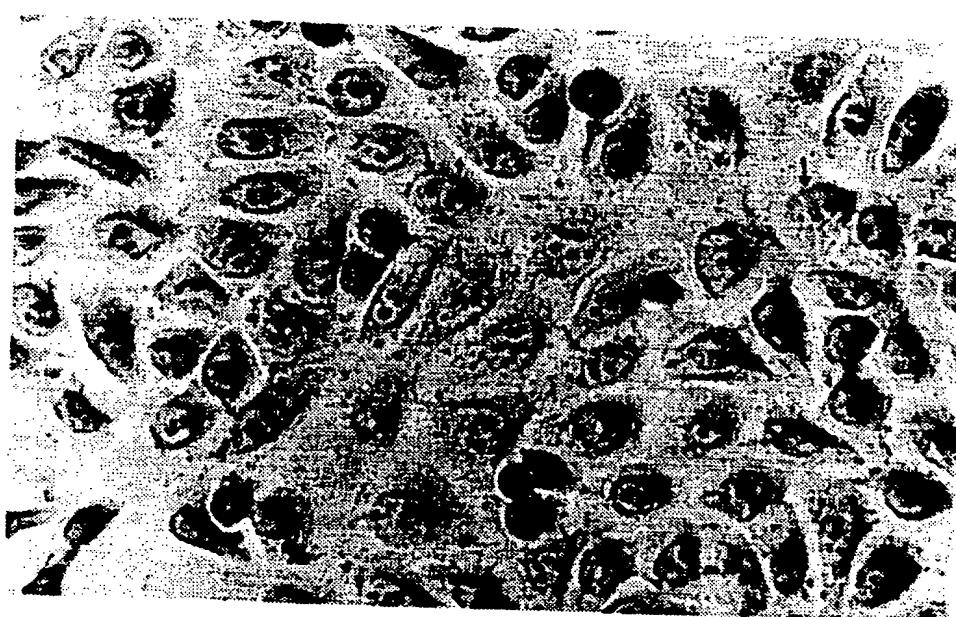


図 16

(a)

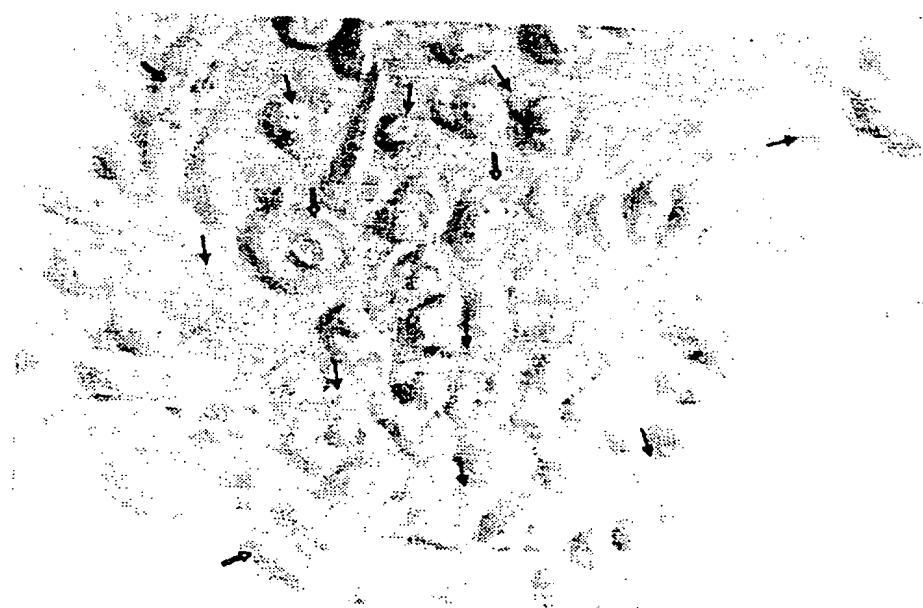
無処置群



培養ケラト細胞は整然と増殖しており、細胞間基質も充満しているとともに矢印 (→) で示したような分裂像を示す細胞も多数認めることができているのを示した無処置群の位相差顕微鏡像 (400倍)。

(b)

処置群

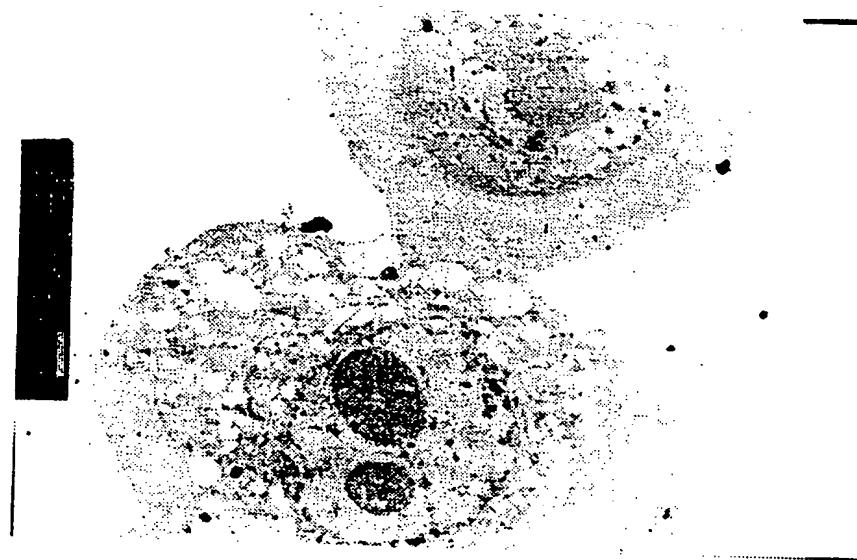


培養ケラト細胞は不規則に配列しそれぞれの細胞間基質は均一でなく死滅像 (→) 、変形像、死滅前像 (←) が多数認められる上に分裂像は認められないことを示した処置群の位相差顕微鏡像 (400倍)。

図 17

( a )

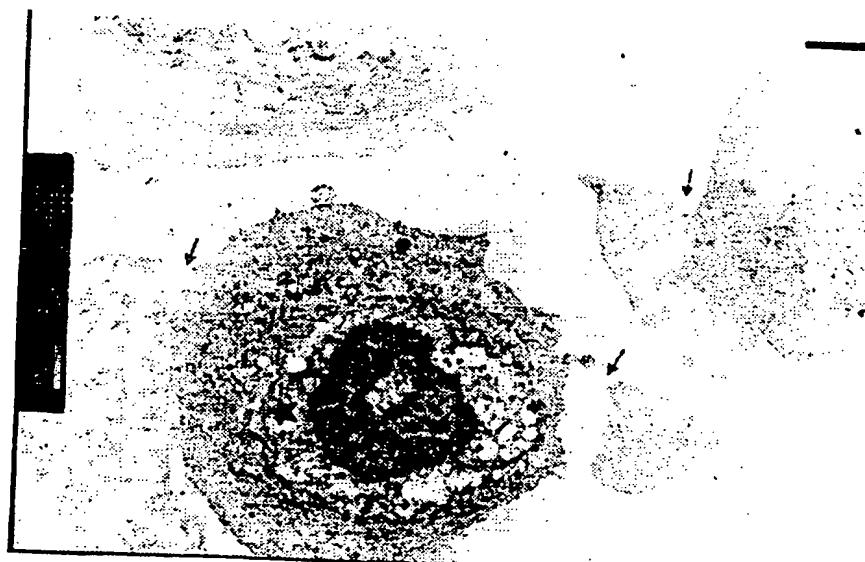
無処置群



無処置群での培養ケラト細胞の透過型電子顕微鏡像を示したものであるが細胞内小器官、細胞膜、細胞外基質によってそれぞれの細胞の接着が起こっていることを示したものである（3000倍）。

( b )

処置群



処置群での透過型電子顕微鏡像であるが、細胞内小器官の破壊（★）、細胞膜の破壊（→）さらに細胞間の接着が消滅していることを示したものである（3000倍）。

図 18

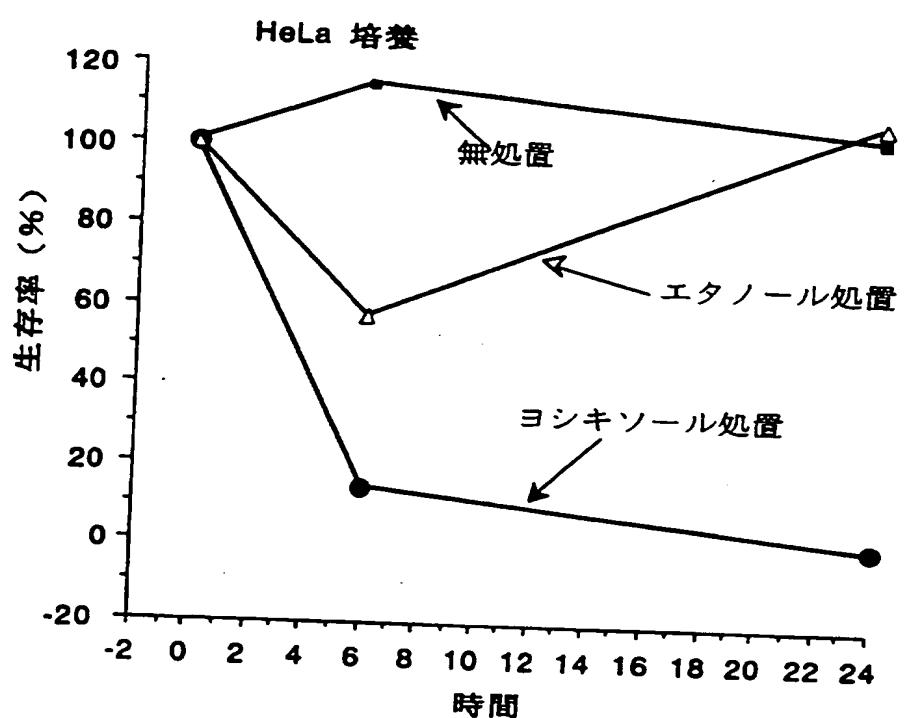


图 19

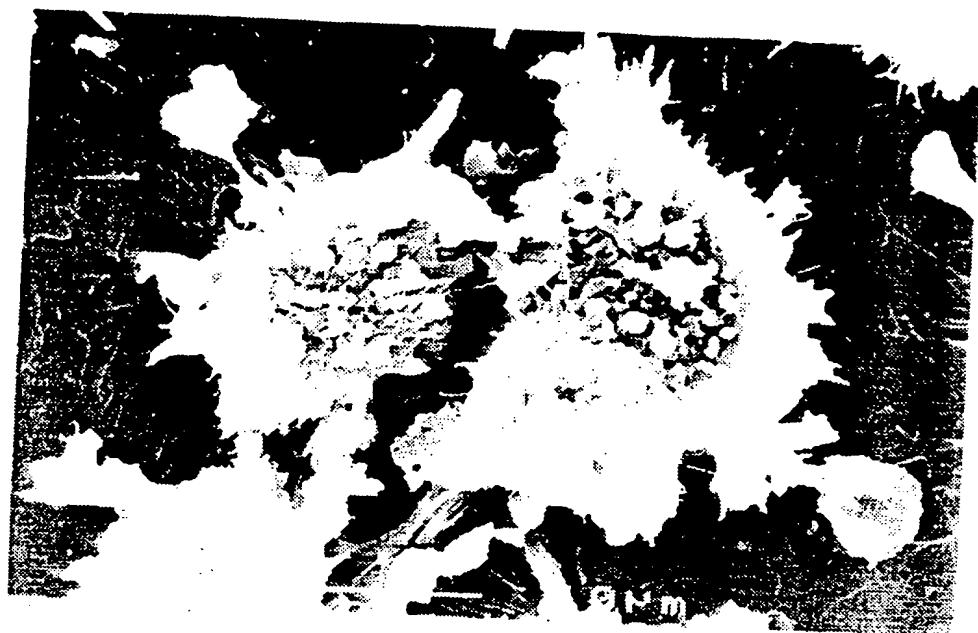


図 20

(a)

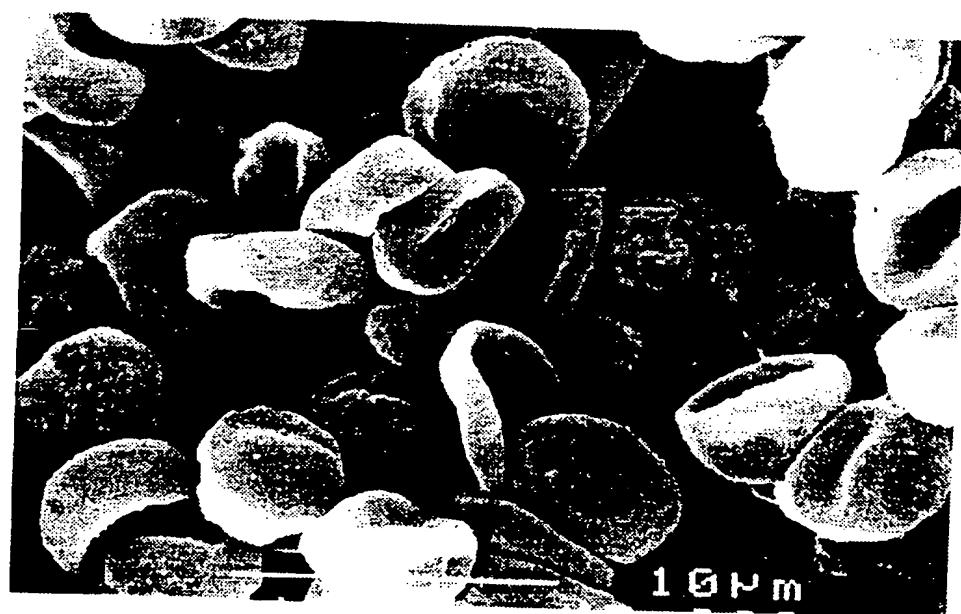
無処置群



無処置群では赤血球表面に網目状のフィブリン網（→）がクモの巣様に被されているのと赤血球の凝集が著しくさらに赤血球の円形化などの破壊前像を示した走査型電子顕微鏡像（5000倍）。

(b)

処置群



処置群では赤血球表面に網目状のフィブリン網が認められず、赤血球の凝集が認められない上に破壊される様子を示す赤血球がないことを示す走査型電子顕微鏡像（5000倍）。

図 21

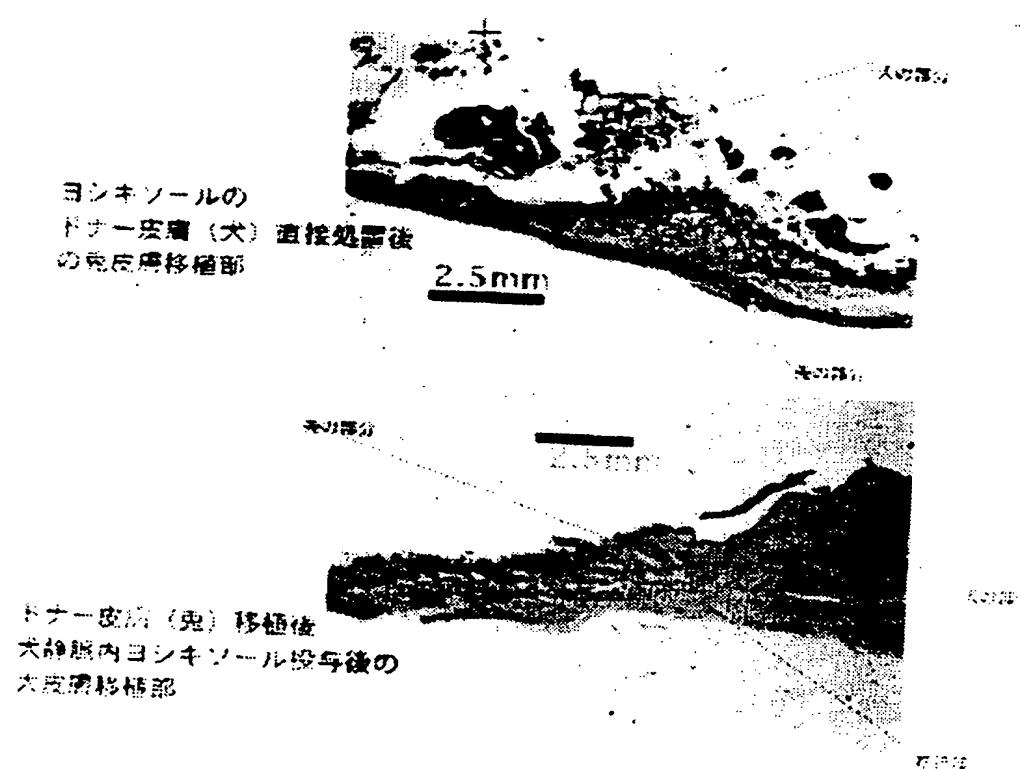


図 22

ヨシキソール  
処置前



ヨシキソール  
処置後

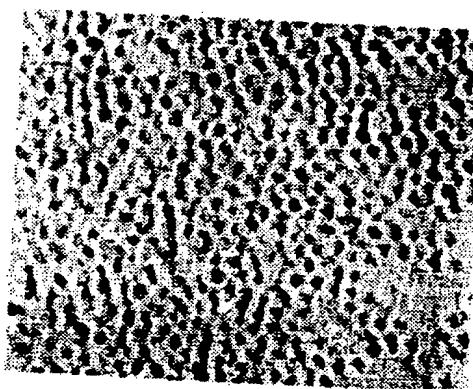


図 2 3

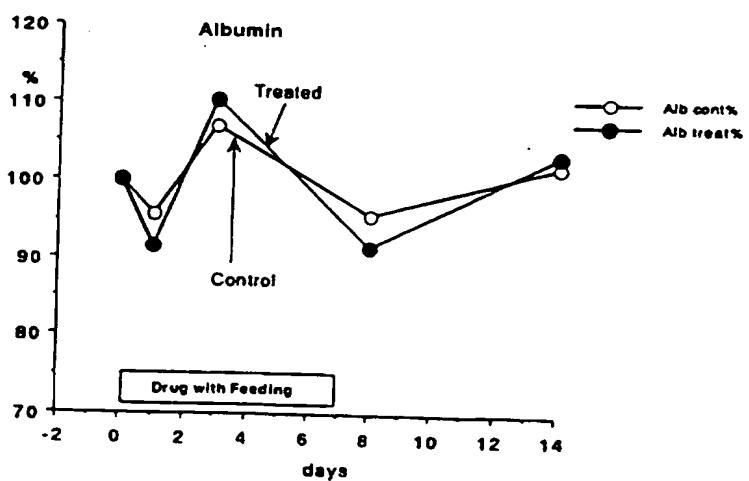
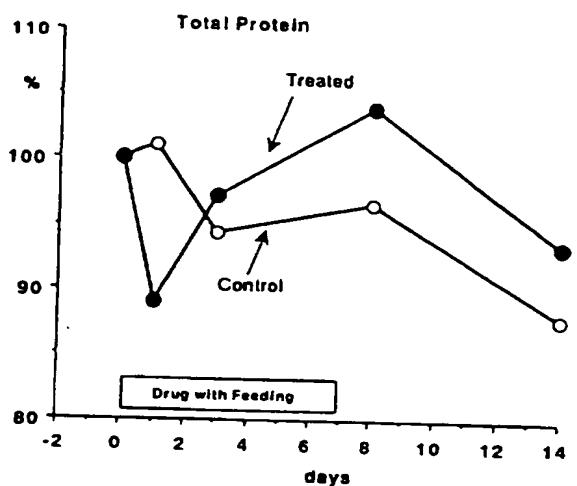


图 24

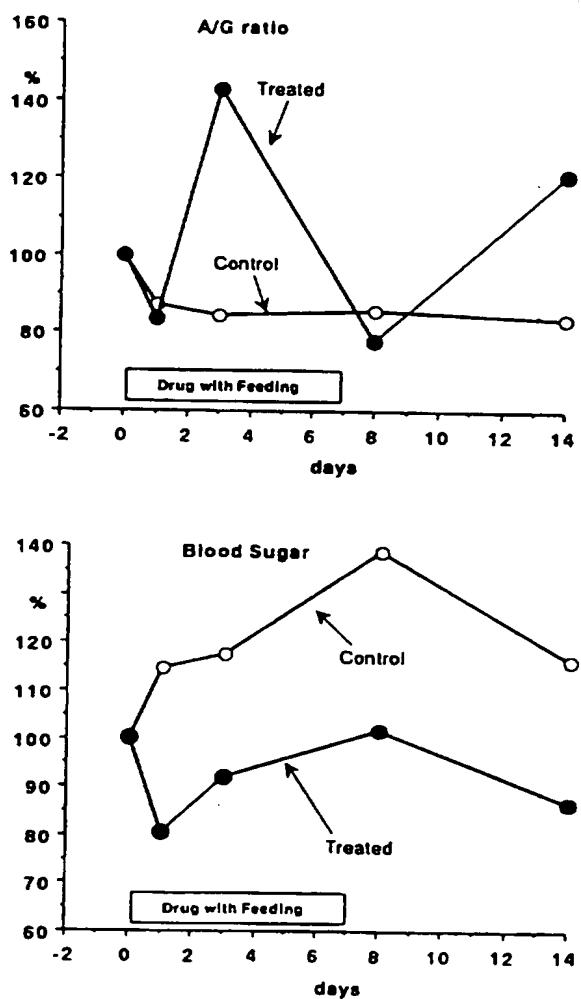


图 25

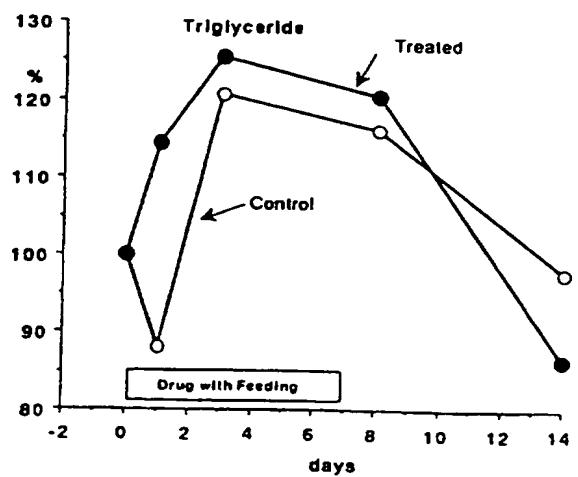
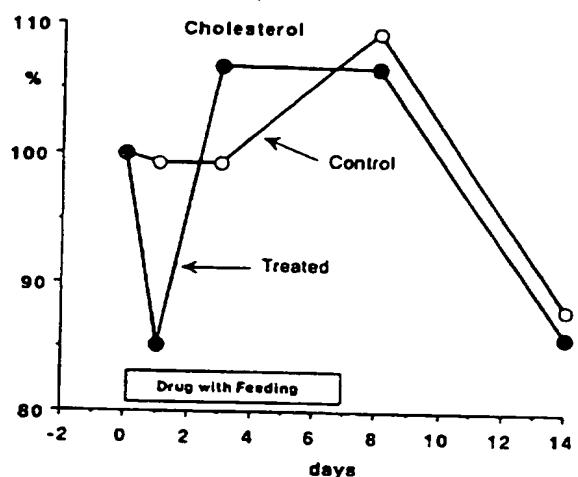


图 26

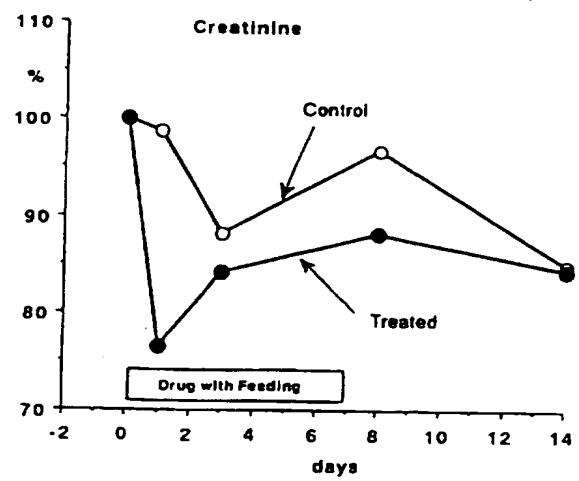
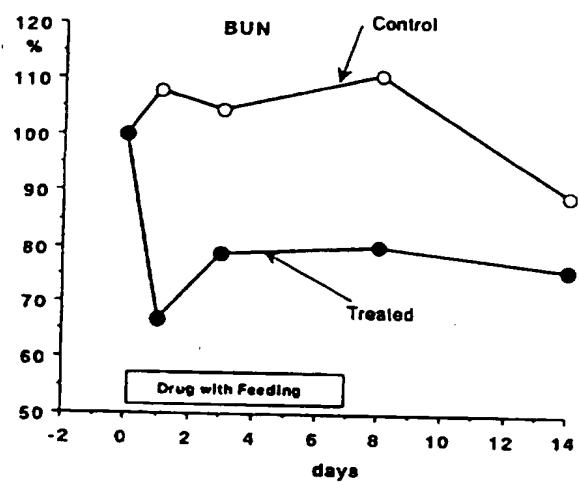


图 27

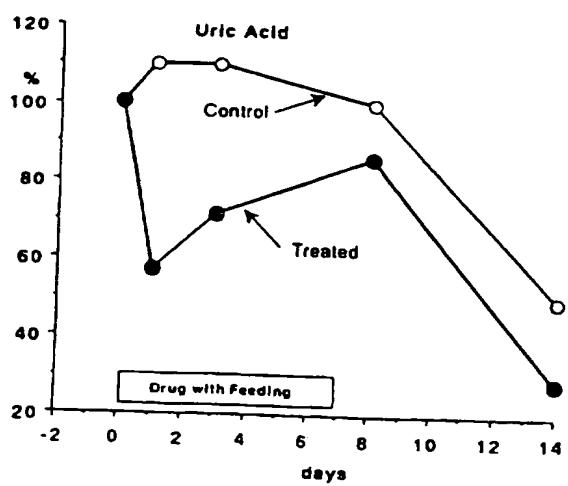
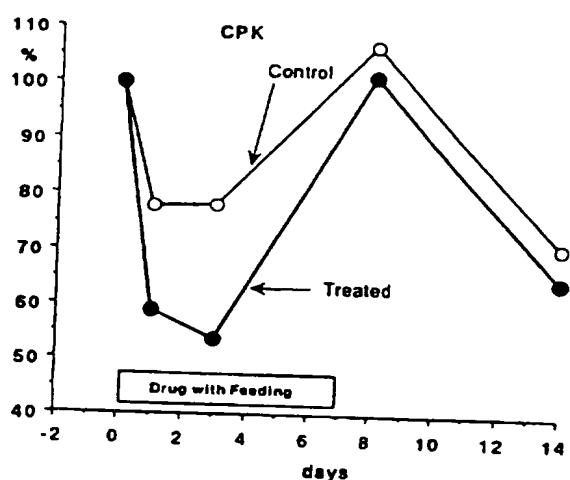


图 28

对照

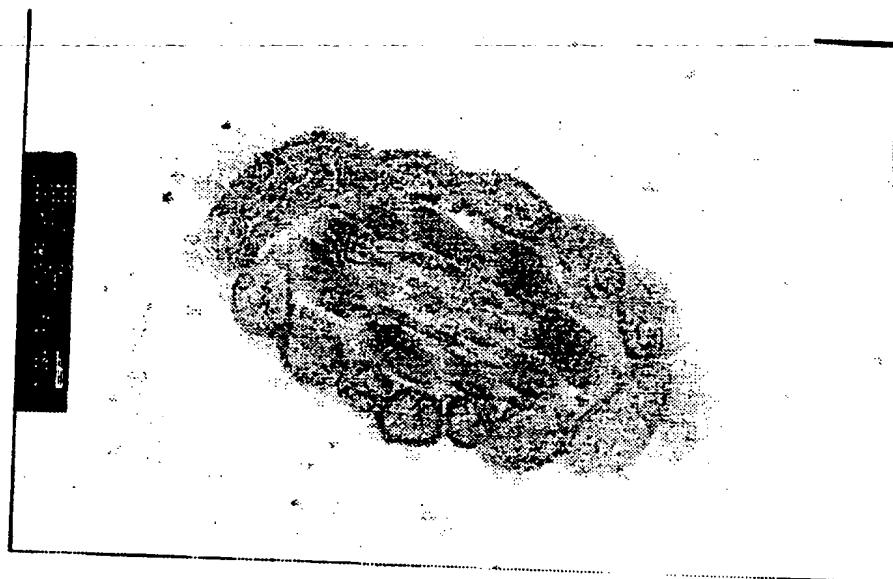


处理



图 29

無処置



処置

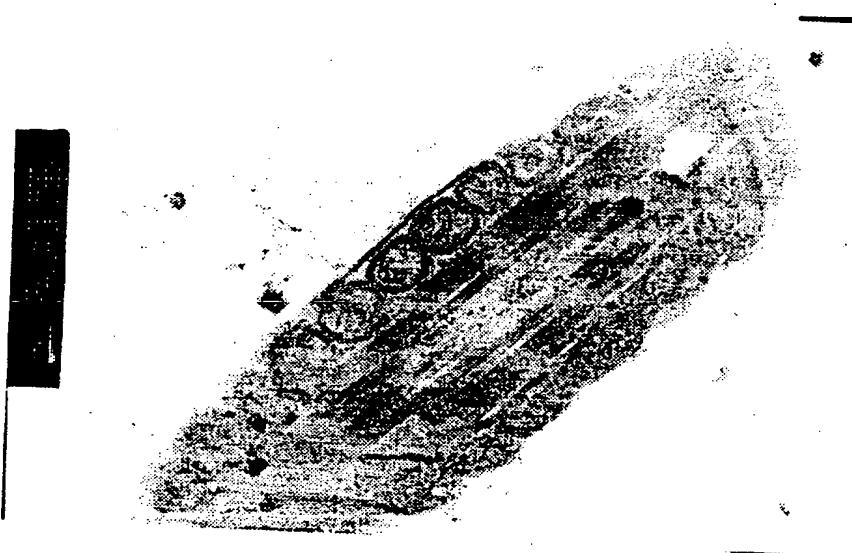


図 3 0

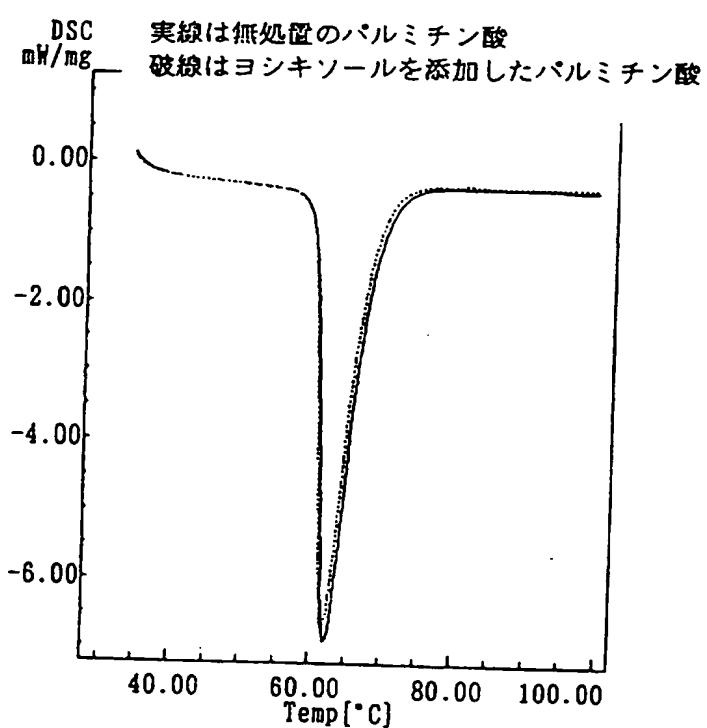


図 3 1

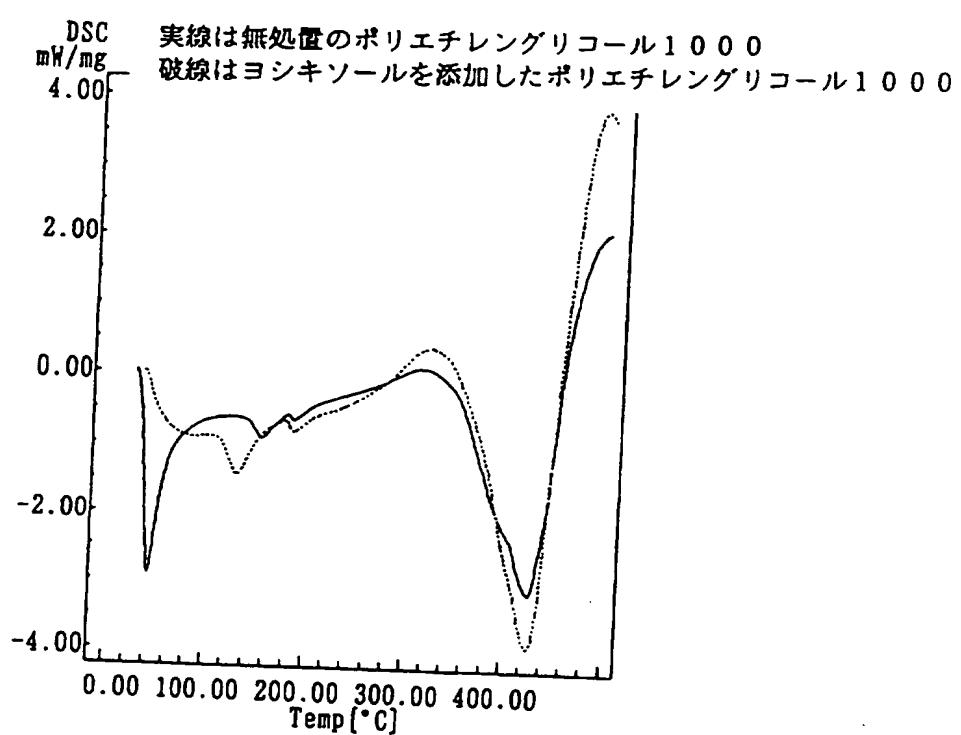


図 3 2

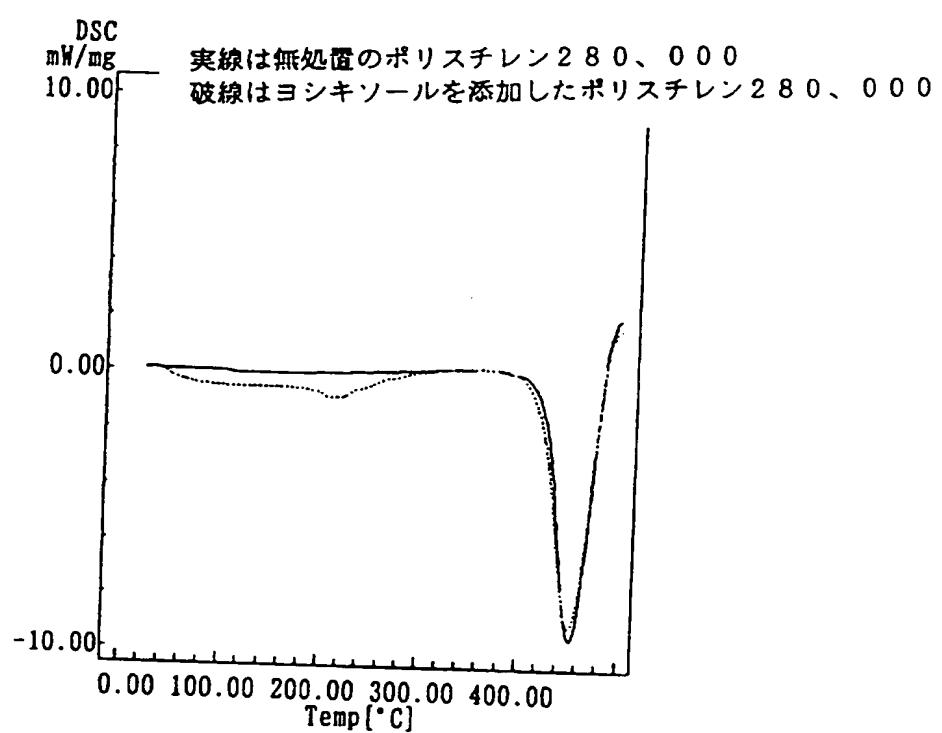


図 3 3

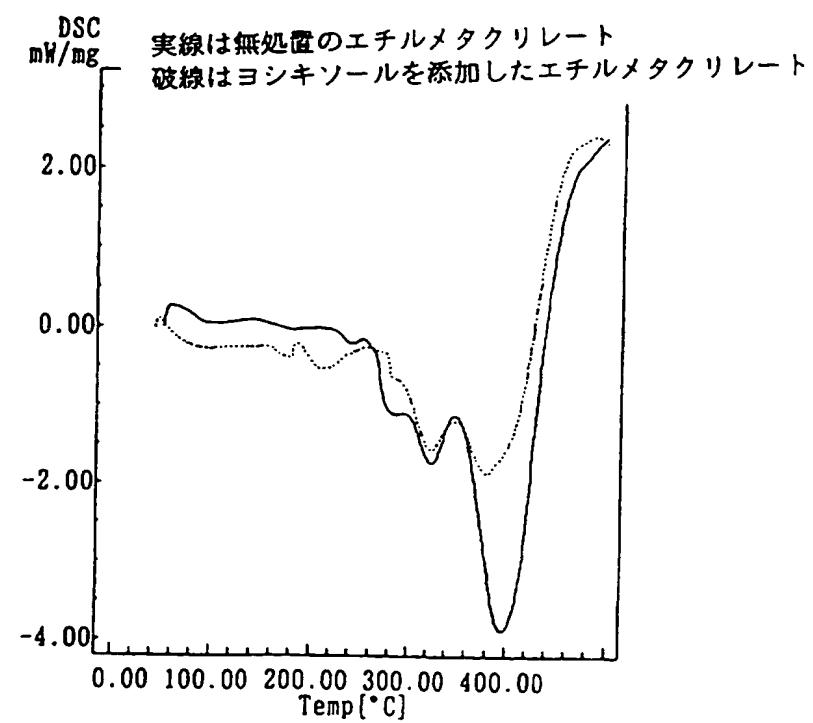
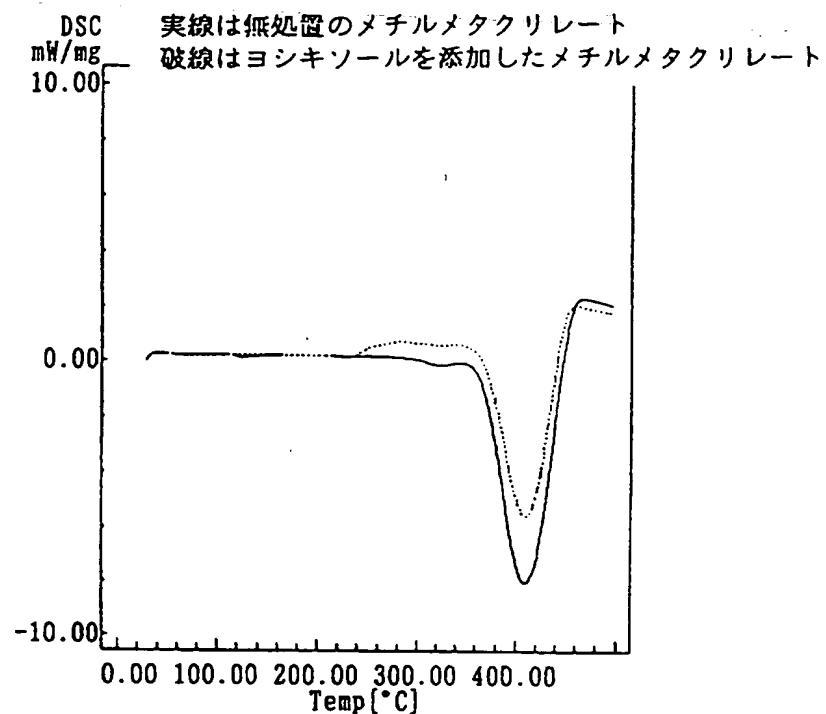


図 3 4

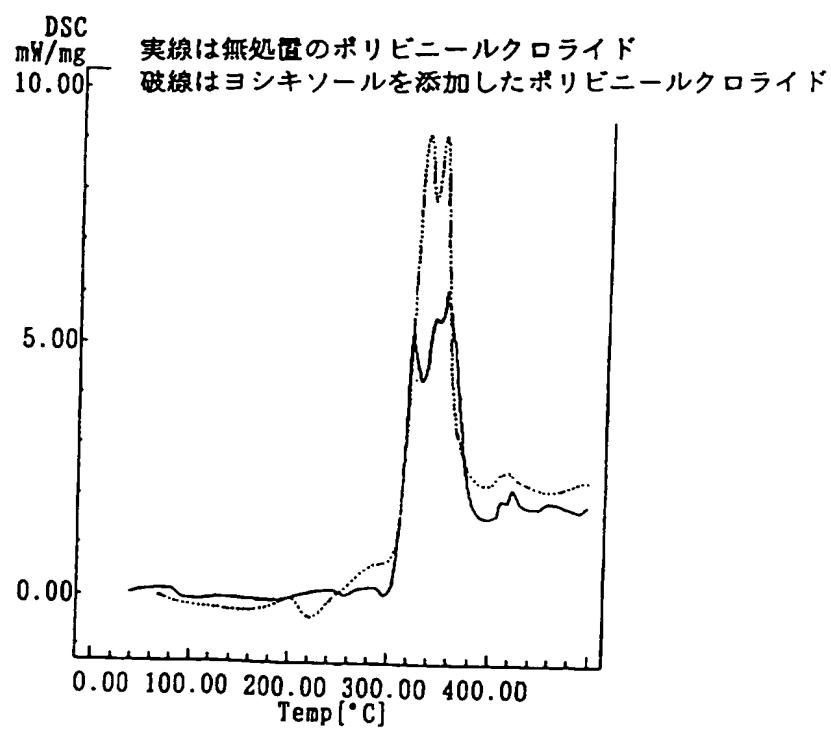
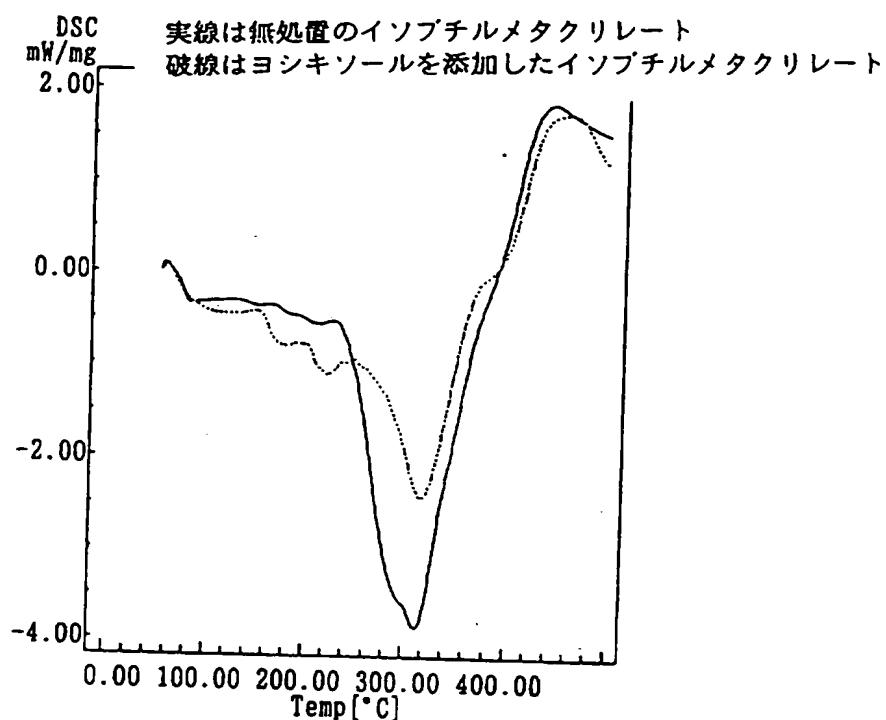


図 35

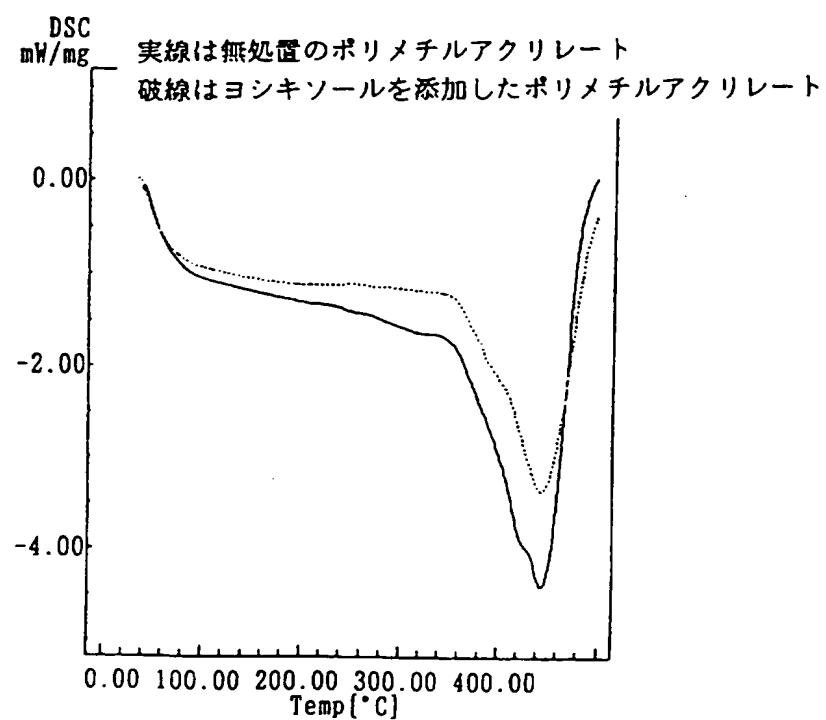
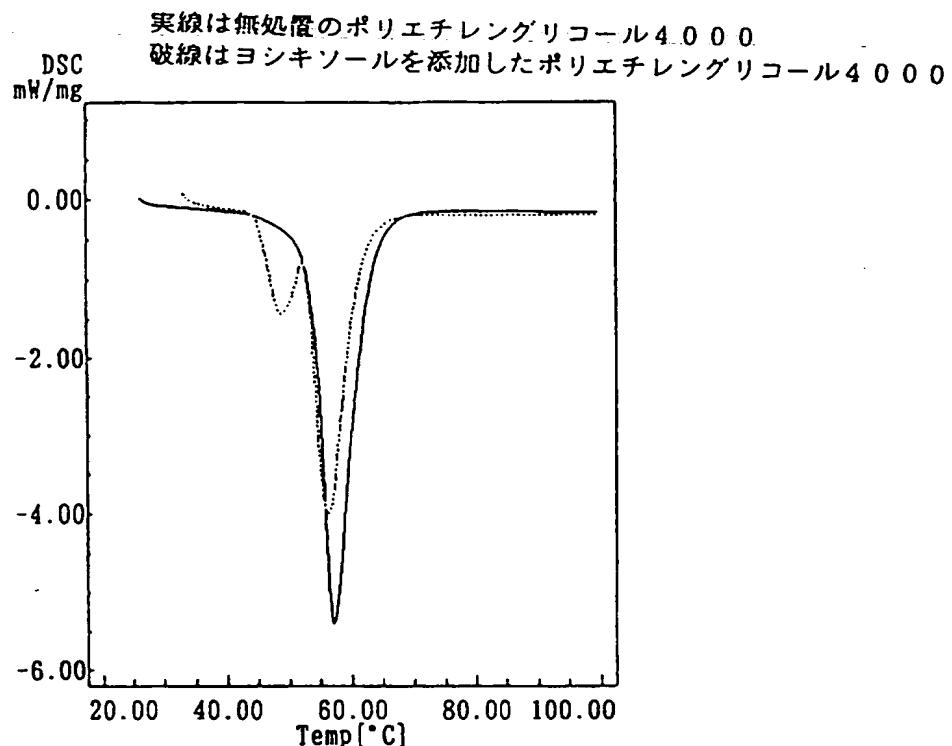


図 3 6

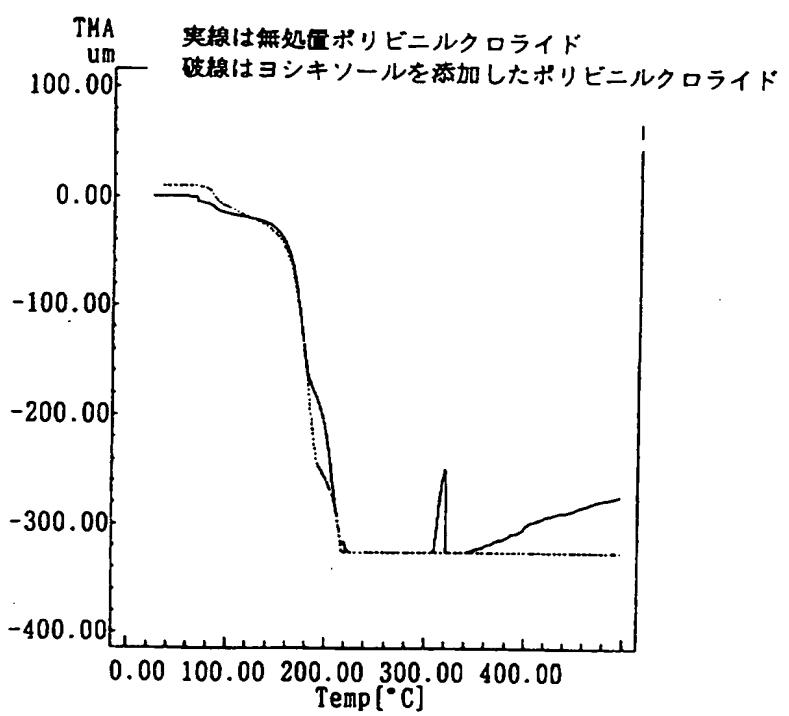
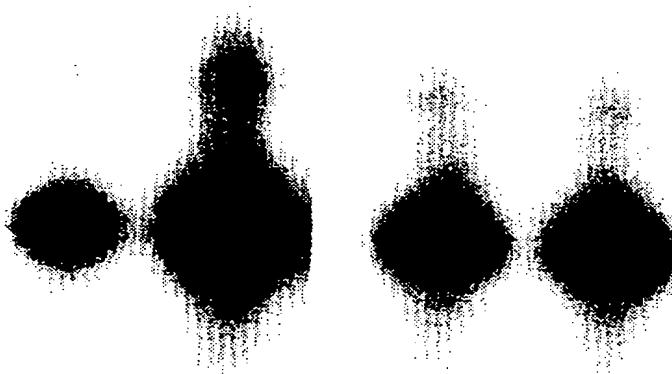


図 37

合成 # 1

合成 # 2



対  
照

処  
置

対  
照

処  
置

図 38

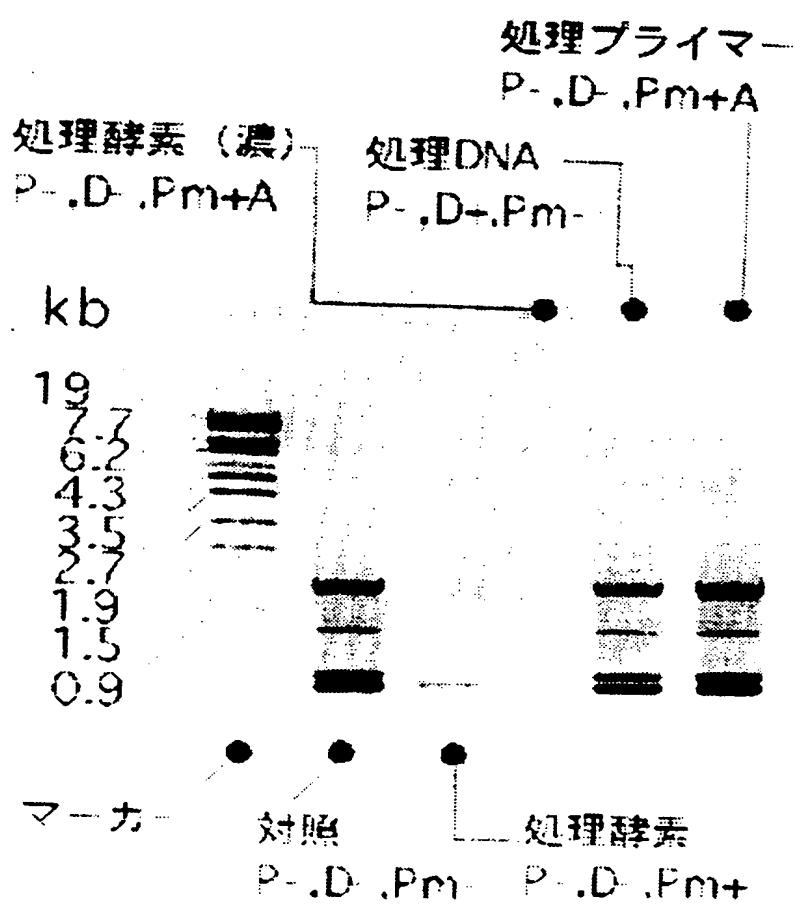
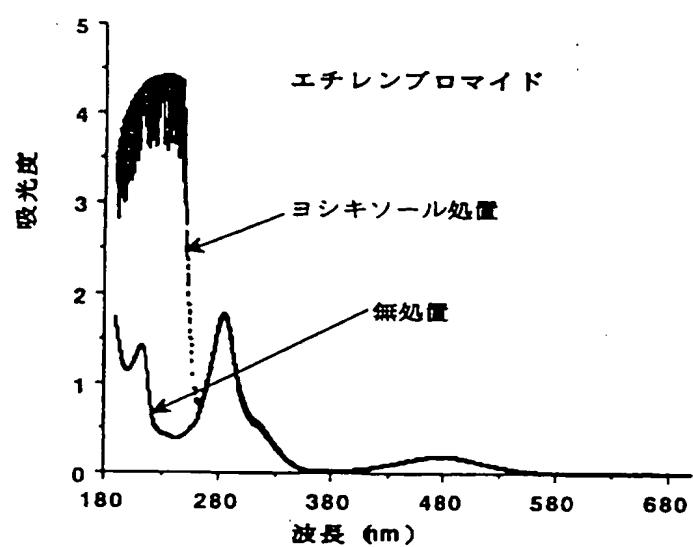


図 3 9



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP95/01783

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/12, A01N31/06, C08F2/38, C08K5/08, C09K3/00, C09K15/08, C11D3/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/00, A01N31/00-57/00, C08F2/38, C08K5/00, C09K3/00, C09K15/00, C11D3/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 613680, A (Roberte S.A.), September 7, 1994 (07. 09. 94) & FR, 2702210, A & JP, 6-305948, A	1-13, 15, 19-20
X	SU, 1363752, A (Bioorganic. Chem. Inst.), March 15, 1994 (15. 03. 94) (Family: none)	1-13, 15, 19-20
X	JP, 5-502243, A (Southern Research Institute), April 22, 1993 (22. 04. 93) & EP, 498883, A & WO, 92/04432, A	1-11, 16, 31
Y	JP, 63-501011, A (Kenneth M. Snader), April 14, 1988 (14. 04. 88) & US, 4942180, A & WO, 87/01279, A	1-11, 16
X	US, 4481277, A (POLAROID CORP.), November 6, 1984 (06. 11. 84) (Family: none)	1-11, 23, 43
X	GB, 2180847, A (PROCTER & GAMBLE CO.), April 8, 1987 (08. 04. 87) & EP, 216416, A & US, 4758377, A	1-11, 26, 33-34, 38, 41, 44

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 18, 1995 (18. 12. 95)

Date of mailing of the international search report

January 16, 1996 (16. 01. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01783

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X A	JP, 6-220489, A (Yugen Kaisha Kentos), August 9, 1994 (09. 08. 94) (Family: none)	1-11, 26, 41, 44-46, 33-34
X	JP, 5-507300, A (Buckeye International Inc.), October 21, 1993 (21. 10. 93) & EP, 525032, A & WO, 91/15565, A	1-11, 26, 38, 44
X	JP, 62-289525, A (University of Lancaster), December 16, 1987 (16. 12. 87) & EP, 240257, A & GB, 2193091, A	1-11, 31
X	JP, 1-135711, A (Kose Corp.), May 29, 1989 (29. 05. 89) (Family: none)	1-11, 32
P,X	JP, 6-336599, A (Olympus Optical Co., Ltd.), December 6, 1994 (06. 12. 94) (Family: none)	1-11, 33-34, 41, 45-46
X	JP, 51-54639, A (Adeka Argus Chemical Co., Ltd.), May 13, 1976 (13. 05. 76) (Family: none)	1-11, 35
P,X	JP, 7-10728, A (Lion Corp.), January 13, 1995 (13. 01. 95) & WO, 95/00110, A	1-11, 38
P,A		18
X	JP, 57-100423, A (Agfa-Gevaert AG.), June 22, 1982 (22. 06. 82) & EP, 49449, A & US, 4418142, A	1-11, 38, 43-44
X	JP, 6-194790, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), July 15, 1994 (15. 07. 94) (Family: none)	1-11, 38-39
X	JP, 1-172437, A (Ouchi Shinko Kagaku Kogyo K.K.), July 7, 1989 (07. 07. 89) (Family: none)	1-11, 38-39, 45-46
X A	JP, 58-502215, A (Forsvarets Forsknings Anstart), December 22, 1983 (22. 12. 83) & EP, 96700, A & WO, 83/02282, A	1-11, 38, 44 35
X	JP, 3-255446, A (Konica Corp.), November 14, 1991 (14. 11. 91) (Family: none)	1-11, 38, 43
A	Chem. Ber., Vol. 115 (1982) p. 1234-1243	1-46
A	JP, 36-9993, B1 (Seikagaku Kenkyusho K.K.), July 8, 1961 (08. 07. 61) (Family: none)	1-11, 14
A	Farmakol. Toksikol. (Moscow), Vol. 29, No. 5 (1966) p. 597-600	1-11, 14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01783

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-186545, A (Dainippon Printing Co., Ltd.), July 8, 1994 (08. 07. 94) (Family: none)	1-11, 33-34, 40
A	JP, 62-172033, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), July 29, 1987 (29. 07. 87) & EP, 233494, A	1-11, 40, 45-46

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/01783

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A61K31/12, A01N31/06, C08F2/38, C08K5/08,  
C09K3/00, C09K15/08, C11D3/20

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. A61K31/00, A01N31/00-57/00, C08F2/38,  
C08K5/00, C09K3/00, C09K15/00, C11D3/16

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 613680, A(ロベルテ ソシエテ アノニム), 7. 9月. 1994(07. 09. 94) & FR, 2702210, A&JP, 6-305948, A	1-13, 15, 19-20
X	SU, 1363752, A(Bioorganic Chem. Inst.), 15. 3月. 1994(15. 03. 94)(ファミリーなし)	1-13, 15, 19-20
X	JP, 5-502243, A(サウザーン リサーチ インスチチュート),	1-11, 16, 31

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
 に引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
 性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
 がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

18. 12. 95

## 国際調査報告の発送日

16. 01. 96

## 名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

池田正人

4 C 9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

## C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	22. 4月. 1993(22. 04. 93) &EP, 498883, A&WO, 92/04432, A	
Y	JP, 63-501011, A(スネイダー, ケニス, エム), 14. 4月. 1988(14. 04. 88) &US, 4942180, A&WO, 87/01279, A	1-11, 16
X	US, 4481277, A(POLAROID CORP), 6. 11月. 1984(06. 11. 84)(ファミリーなし)	1-11, 23, 43
X	GB, 2180847, A(PROCTER & GAMBLE CO), 8. 4月. 1987(08. 04. 87) &EP, 216416, A&US, 4758377, A	1-11, 26, 33-34, 38, 41, 44
X A	JP, 6-220489, A(有限会社 ケントス), 9. 8月. 1994(09. 08. 94)(ファミリーなし)	1-11, 26, 41, 44-46, 33-34
X	JP, 5-507300, A(バツカイ インタナショナル インコ ーポレイテッド), 21. 10月. 1993(21. 10. 93) &EP, 525032, A&WO, 91/15565, A	1-11, 26, 38, 44
X	JP, 62-289525, A(ユニバーシティ・オブ・ランカスター), 16. 12月. 1987(16. 12. 87) &EP, 240257, A&GB, 2193091, A	1-11, 31
X	JP, 1-135711, A(株式会社 小林コーポー), 29. 5月. 1989(29. 05. 89)(ファミリーなし)	1-11, 32
P,X	JP, 6-336599, A(オリンパス光学工業株式会社), 6. 12月. 1994(06. 12. 94)(ファミリーなし)	1-11, 33-34, 41, 45-46
X	JP, 51-54639, A(アデカ・アーガス化学株式会社), 13. 5月. 1976(13. 05. 76)(ファミリーなし)	1-11, 35
P,X	JP, 7-10728, A(ライオン株式会社), 13. 1月. 1995(13. 01. 95) &WO, 95/00110, A	1-11, 38
P,A		18

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 57-100423, A(アグファーゲヴェルト・アクチエン ゲゼルシャフト), 22. 6月. 1982(22. 06. 82) &EP, 49449, A&US, 4418142, A	1-11, 38, 43-44
X	JP, 6-194790, A(富士写真フィルム株式会社), 15. 7月. 1994(15. 07. 94)(ファミリーなし)	1-11, 38-39
X	JP, 1-172437, A(大内新興化学工業株式会社), 7. 7月. 1989(07. 07. 89)(ファミリーなし)	1-11, 38-39, 45-46
X	JP, 58-502215, A(フェルスバレツツ・フォルスクニン グス アンスタルト), 22. 12月. 1983(22. 12. 83) &EP, 96700, A&WO, 83/02282, A	1-11, 38, 44 35
X	JP, 3-255446, A(コニカ株式会社), 14. 11月. 1991(14. 11. 91)(ファミリーなし)	1-11, 38, 43
A	Chem. Ber., Vol. 115 (1982) p 1234-1243	1-46
A	JP, 36-9993, B1(株式会社 生化学研究所), 8. 7月. 1961(08. 07. 61)(ファミリーなし)	1-11, 14
A	Farmakol. Toksikol. (Moscow), Vol. 29 № 5 (1966) p.597-600	1-11, 14
A	JP, 6-186545, A(大日本印刷株式会社), 8. 7月. 1994(08. 07. 94)(ファミリーなし)	1-11, 33-34, 40
A	JP, 62-172033, A(貝羽化学工業株式会社), 29. 7月. 1987(29. 07. 87) &EP, 233494, A	1-11, 40, 45-46